

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Prädiktion der Präeklampsie mit neuen Serummarkern im 1. Trimenon

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

vorgelegt von
Katharina Sonja Regina Janssen
aus Mönchengladbach
2016

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Frau Univ.-Prof. Dr. med. B. Aktas

2. Gutachter: Frau Prof. Dr. rer. nat. R. Grümmer

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Juni 2017

Wesentliche Ergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Birdir, C., Janssen, K., Stanescu, AD., Enekwe, A., Kasimir-Bauer, S., Gellhaus, A., Kimmig, R., Koninger, A. (2015): Maternal serum Copeptin, MR-proANP and Procalcitonin levels at 11-13 weeks gestation in the prediction of preeclampsia. Arch. Gynaecol Obstet. 2015, 1033-42.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	6
1.1	HYPERTENSIVE SCHWANGERSCHAFTSERKRANKUNGEN	6
1.1.1	Klassifikation	6
1.1.2	Definition der Präeklampsie	7
1.1.3	Risikofaktoren der Präeklampsie.....	9
1.1.4	Epidemiologie der Präeklampsie.....	10
1.1.5	Pathogenese der Präeklampsie	10
1.1.6	Langzeitauswirkungen der Präeklampsie.....	18
1.2	DIAGNOSTIK DER PRÄEKLAMPSIE	19
1.3	THERAPIE DER PRÄEKLAMPSIE	19
1.4	PRÄEKLAMPSIE-SCREENING	20
1.4.1	Screening im ersten Trimenon	20
1.4.2	Screening im zweiten Trimenon	24
1.4.3	Screening im dritten Trimenon	24
1.5	ZIELSETZUNG DER ARBEIT	26
2	MATERIAL UND METHODEN.....	28
2.1	MATERIAL	28
2.1.1	Geräte	28
2.1.2	Reagenzienkits.....	28
2.1.3	Zubehör	29
2.1.4	Verbrauchs-, Zusatzmaterialien und Sonstiges.....	30
2.1.5	Software	31
2.2	PATIENTENKOLLEKTIV	31
2.3	METHODEN	33
2.3.1	Zielvariabel	33
2.3.2	Probenanalyse	34
2.3.3	Statistische Methoden	38
3	ERGEBNISSE	40
4	DISKUSSION	47
4.1	AUSWAHL DER BIOMARKER, DIE PUBLIZIERTEN ERGEBNISSE ZUR KLINISCHEN KORRELATION UND DISKUSSION UNSERER STUDIENERGEBNISSE	47
4.1.1	PCT	47

4.1.2	MRproANP	49
4.1.3	Copeptin	51
4.1.4	PIGF	53
4.1.5	PAPP-A	55
4.2	STELLENWERT DIESER ARBEIT IN DER SUCHE NACH NEUEN SCREENING-MÖGLICHKEITEN	57
4.3	ABSCHLIEßENDE BETRACHTUNG ZUM SCREENING MITTELS MÜTTERLICHER SERUMMARKER	59
5	ZUSAMMENFASSUNG	61
6	LITERATURVERZEICHNIS	62
7	ANHANG	79
8	DANKSAGUNG	89
9	LEBENS LAUF	90

1 Einleitung

In der vorliegenden Arbeit wird das Thema der Früherkennung von Präeklampsie (PE) mittels Serummarker im mütterlichen Blut behandelt.

Das Wissen um die Notwendigkeit einer verlässlichen Früherkennung setzt ein allgemeines Grundverständnis für das Krankheitsbild der PE voraus, welches in der folgenden Einleitung vermittelt werden soll.

Zunächst werden die Zuordnung, die Entität und die Pathogenese der PE, wie sie gegenwärtig verstanden wird, besprochen. Anschließend soll das klinische Management beleuchtet werden. Der darauffolgende Abschnitt beschäftigt sich intensiver mit den derzeit angewandten Screening-Verfahren, ihren Möglichkeiten und Limitationen. Die Zielsetzung dieser Dissertation wird den Abschluss der Einleitung bilden.

1.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

1.1.1 Klassifikation

Man unterscheidet verschiedene Formen hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen: Die Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH, Synonym: Gestationshypertonie (GH)) ist definiert als ein erhöhter Bluthdruck ($\geq 140/90$ mmHg) ohne Proteinurie, der nach abgeschlossener 20. Schwangerschaftswoche (SSW) bei einer zuvor normotensiven Schwangeren auftritt und spätestens 12 Wochen post partum (p.p.) abklingt (ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics 2002, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2013).

Bei einer PE findet sich zusätzlich eine atypische Proteinurie (Definition s.u.). Eine Komplikation der PE ist die Eklampsie: Charakteristisch sind tonisch-klonische Krampfanfälle und schlechter Allgemeinzustand bei ausgeschlossenen alternativen Ursachen. Eine Hypertonie, die präkonzeptionell oder im Rahmen der ersten Schwangerschaftshälfte diagnostiziert wird, aber nicht primär mit der Schwangerschaft assoziiert werden kann, wird als chronische Hypertonie bezeichnet. Sie tritt vor der 20. SSW auf und persistiert mehr als 12 Wochen p.p. (ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics 2002, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2013).

Eine Propfpräeklampsie ist eine im Rahmen einer vorbestehenden chronischen Hypertonie auftretende PE.

Das HELLP-Syndrom ist eine schwere Verlaufsform der PE mit Vorkommen typischer Trias, bestehend aus Hämolyse (H = Hemolysis), erhöhten Leberenzymen (EL = Elevated Liverenzymes) und Thrombozytopenie ($\leq 100.000/\mu\text{l}$) (LP = Low Platelet Count) (ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics 2002, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2013).

Die Klassifizierung ist der Versuch, unterschiedliche Verlaufsformen eines schwangerschaftsassozierten Bluthochdruckes zu differenzieren. Diese Krankheitszustände können unmittelbar im Zusammenhang stehen und in manchen Fällen ineinander übergehen (Higgins, de Swiet 2001).

1.1.2 Definition der Präeklampsie

Definitionsgemäß wird das Krankheitsbild der PE beschrieben als Kombination aus Gestationshypertonie (≥ 140 mmHg systolisch und ≥ 90 mmHg diastolisch) und Proteinurie (≥ 300 mg/24 h), die sich nach der 20. SSW (Schwangerschaftswoche) manifestiert (Brown et al. 2001)

Von einer schweren PE spricht man, wenn mindestens eins der hier aufgeführten Kriterien zutrifft:

- Blutdruck ≥ 160 mmHg systolisch oder 110 mmHg diastolisch (zwei Messungen unter Ruhebedingungen und im Abstand von mindestens 6 Stunden)
- Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin $\geq 0,9$ g/l oder Oligurie < 500 ml/24 h)
- Leberbeteiligung (Oberbauchschmerzen, erhöhte Leberparameter)
- Zentralnervöse/neurologische Symptome (z.B.: Sehstörungen, schwere Kopfschmerzen, Hyperreflexie)
- Hämatologische Störungen (Hämolyse, Thrombozytopenie < 100 Gpt/l)
- Lungenödem
- intrauterine Wachstumsretardierung (Intrauterin growth restriction (IUGR); fetales Schätzwicht < 5 . Perzentile und/oder pathologischer Doppler der Aa. umbilicales).

Das Ausmaß der Proteinurie stellt kein Kriterium für den Schweregrad der PE dar (NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) 2011).

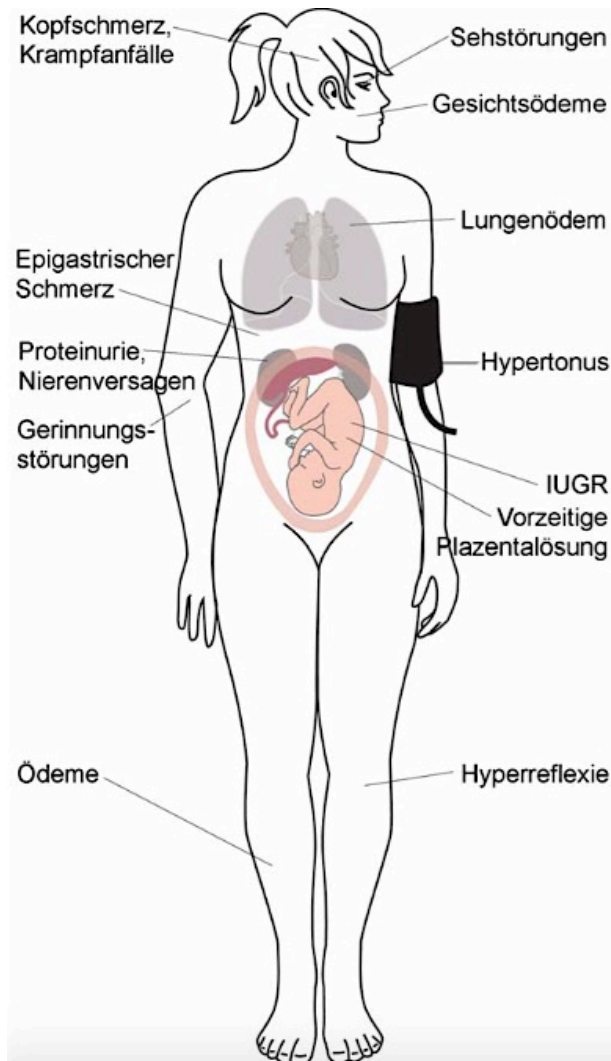


Abbildung 1: Mögliche Symptome der Präeklampsie (Beinder 2011).

Abbildung 1 fasst mögliche Symptome der PE bildlich zusammen.

Die PE wird zusätzlich subklassifiziert in die sogenannte frühe bzw. Early-Onset Präeklampsie (EO-PE; < 34 SSW) und die späte bzw. Late-Onset Präeklampsie (LO-PE; \geq 34 SSW). Eine EO-PE nimmt häufig einen folgeschwereren Verlauf ein und macht die Mehrheit maternaler und fetaler Morbiditäts- und Mortalitätsfälle aus: So ist sie häufig mit fetaler Wachstumsrestriktion, Oligohydramnion und pathologischen umbilikalen Dopplern vergesellschaftet (Bachmann et al. 2003). Der Fetus ist aufgrund von Funktionseinschränkungen der Plazenta durch Frühgeburtlichkeit, akuter Asphyxie und intrauterinem Fruchttod bedroht. Nicht kontrollierbare Blutdruckerhöhungen oder die Progredienz der Erkrankung zum HELLP-Syndrom oder Eklampsie gefährden die Mutter. Eine

Entbindung vor der 37. SSW ist hier fast immer notwendig (Haddad, Sibai 2009).

Der Unterschied zwischen früh und spät auftretender PE ist nicht nur von epidemiologischer Relevanz, sondern spielt auch klinisch eine entscheidende Rolle. Man geht davon aus, dass es sich um zwei verschiedene Entitäten mit unterschiedlicher Ätiologie und Pathophysiologie handelt (Valensise et al. 2008, von Dadelszen et al. 2003).

Die PE sollte als Syndrom verstanden werden (Redman 2011). Alle Merkmale sind durchaus typisch, aber nicht spezifisch für die Erkrankung. Die Diagnose ist recht schwierig zu stellen, was im klinischen Alltag eine gewisse Erfahrung mit dem Krankheitsbild erforderlich macht (Higgins, de Swiet 2001).

1.1.3 Risikofaktoren der Präeklampsie

In Tabelle 1 sind die bisher am besten untersuchten Risikofaktoren mit ihrem relativen Risiko zur Entstehung einer PE dargestellt. Das relative Risiko beschreibt hier die Wahrscheinlichkeit, mit der beim Vorhandensein eines bestimmten Risikofaktors PE eher auftritt als ohne. So stellen beispielsweise Autoimmunerkrankungen ein 4-20fach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer PE dar. Die sorgfältige Erörterung lässt eine frühzeitige Identifikation von Hochrisiko-Patientinnen zu (Rath 2010, Duckitt, Harrington 2005, Forster, Schauf 2013, Allen et al. 2006).

Risikofaktor	Relatives Risiko
Zustand nach Präeklampsie	~ 7
Positive Familienanamnese	~ 3
Präexistenter Diabetes mellitus	~ 3,5
Präexistente Hypertonie	~ 2-6
Vorbestehende Nierenerkrankung	~ 3
Thrombophilien	↑
Antiphospholipidsyndrom	~ 9-10
Autoimmunerkrankung (z.B. SLE)	~ 4-20
Erhöhter Body-Mass-Index (BMI) (>35)	~ 3-5
Erhöhtes maternales Alter (≥ 40 Jahre)	~ 2
Nulliparität	~ 2,5-3
Geminigravidität	~ 3
Drillingsgravidität	~ 8
Zustand nach künstlicher Befruchtung	~ 2-2,7
Große Plazenta	~ 4
Schwangerschaft mit neuem Partner	↑
Schwangerschaftsintervall ≥ 10 Jahre	↑

Tabelle 1: Anamnестische Risikofaktoren und relatives Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie (Rath 2010, Duckitt, Harrington 2005, Forster, Schauf 2013, Allen et al. 2006).

1.1.4 Epidemiologie der Präeklampsie

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen kommen mit einer Inzidenz von 6-8% vor und stehen an 1. bzw. 3. Stelle der mütterlichen Todesursachen (Khan et al. 2006, Brown et al. 2001). Jährlich sind sie weltweit für den Tod von 50.000 Schwangeren verantwortlich, tragen bis zu 25% an der perinatalen Mortalität bei und beteiligen sich als eine der Hauptursachen an dem Auftreten von Frühgeburten (Rath 2010, Lo et al. 2013, Duley 1992, Duley 2009).

Es handelt sich bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen in 70% der Fälle um eine Präeklampsie (Rath 2010). Bei Nullipara variiert die Häufigkeit der PE zwischen 2% und 7% (Sibai et al. 2005). Weltweit kommen 8,5 Mio. Fälle vor (Spencer-Jones 2005). Die frühe PE tritt mit einer Häufigkeit von 0,3-0,6% auf, die späte PE mit einer Häufigkeit von 2-4% (Akolekar et al. 2011, Kusanovic et al. 2009). In 0,9% handelt es sich um eine schwere Form der PE (Rath 2010), von denen 5-8% ein HELLP-Syndrom entwickeln (Mikat et al. 2012, ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics 2002).

1.1.5 Pathogenese der Präeklampsie

Die Ätiologie der PE ist noch nicht vollkommen geklärt und gründet sich bisher auf verschiedene Hypothesen. Übereinstimmung herrscht jedoch in der Annahme, dass es sich um einen multifaktoriellen Prozess handelt, der von der Plazenta ausgeht: Immerhin gilt die Entbindung mit konsekutiver Entfernung der Plazenta als einzige kausale Therapie der PE (Redman, Sargent 2000).

Mikroskopiert man die Plazenta einer Frau, die während ihrer Schwangerschaft eine PE entwickelt hat, lassen sich meist Anzeichen einer plazentaren Insuffizienz finden. Die physiologische Plazentation und die erwogenen Mechanismen, die möglicherweise zu einer pathologisch veränderten Plazenta und folglich zum Vollbild des Syndroms führen sollen in diesem Kapitel beleuchtet werden (Redman, Sargent 2000).

1.1.5.1 Die normale Plazentation

Nach erfolgreicher Befruchtung der Eizelle durchläuft diese während der Tubenwanderung und bei Anlagerung an die Uterusschleimhaut verschiedene Stadien (siehe **Abbildung 2**).

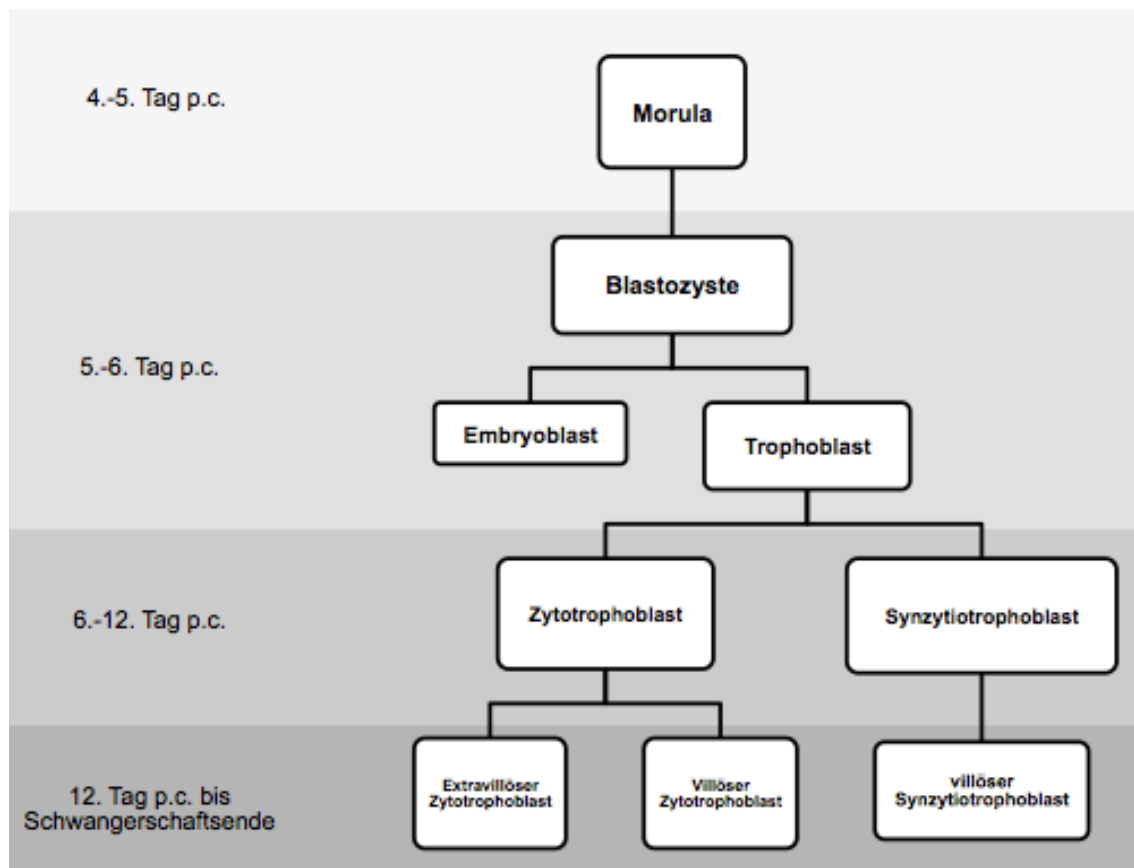


Abbildung 2: Reihenfolge der Trophoblasten-Stadien (Huppertz 2008).

Um den 10. Tag nach der Befruchtung (post conceptionem (p.c.)) ist der Keim vollständig im Endometrium implantiert. Ein lakunares Netzwerk, entstanden durch Fusion zahlreicher Lakunen innerhalb der synzytiotrophoblastischen Masse, stellt den Vorläufer des intervillösen Raums dar. Durch Anschluss an mütterliche Kapillargefäße, die im Bereich der Implantationstelle Sinusoide gebildet haben, füllt sich das Netzwerk mit mütterlichem Blut und sorgt für einen ersten embryomaternalen Stoffaustausch (Sadler 2008).

Ab Ende des 1. Trimenons der Schwangerschaft benötigt die Plazenta jedoch eine deutlich größere Blutzufuhr, um den Ansprüchen des Feten gerecht zu werden. Es

bedarf einer Eingliederung der Spiralarterien in die maternoplazentare Zirkulation zur Unterhaltung einer adäquaten Nährstoffversorgung.

In der 10. Entwicklungswoche beginnt der Umbau der Spiralarterien durch den extravillösen Zytotrophoblasten: Das Erodieren der Spiralarterien lässt den Einstrom von Blut in den intervillösen Raum zu; die Invasion des Trophoblasten in die Gefäßwand führt zur Adaptation an plazentare Erfordernisse (Redman, Sargent 2005).

Hierbei wird das Endothel mit epithelialen Zytotrophoblastzellen, die angiogenetische Eigenschaften besitzen, ersetzt. Die Arterien verlieren jegliche glatte Muskulatur und vasomotorische Regulierbarkeit. Diese Umwandlung führt zu einer Gefäßdilataion und Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit mit folglich deutlich vermindertem Gefäßwiderstand, um eine ausreichende Versorgung für die plazentare Entwicklung zu gewährleisten (Burton et al. 2009).

Die Vergrößerung der Plazenta erfordert eine Ausdehnung des Blutgefäßnetzwerkes. Die Trophoblastzellen produzieren hierfür die proangiogenetischen Proteine Placental Growth Faktor (PlGF) und Vascular Endothelial Growth Faktor (VEGF). Durch Bindung an membranständige VEGF-Rezeptoren der Endothelzellen (auch Fms-like Tyrosinkinase-1 (Flt-1) genannt) wird die Angiogenese stimuliert (Ferrara et al. 2003, Zhou et al. 2003). Zusätzlich fördert das plazentare Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) die Freisetzung der Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren 1 und 2 (Insulin-like growth factor (IGF)), zwei für die Zellproliferation und -kommunikation sehr potente Proteine, die die plazentare Ausreifung ebenfalls unterstützen (Christians, Gruslin 2010).

1.1.5.2 Pathophysiologie der Präeklampsie

Defekte in der Entwicklung der Subpopulationen des Trophoblasten und eine fehlerhafte Neugestaltung der Spiralarterien durch gestörte Trophoblastinvasion führen zu einer Fehlfunktion der Plazenta (Myatt 2002). In der Literatur spricht man hier häufig von der „Phase 1“ der PE: Die initiale pathologische Störung findet bereits im ersten und frühen zweiten Trimenon statt, sie ist dann aber noch lokal begrenzt (Borzychowski et al. 2006).

Die schlechte plazentare Perfusion führt zu einem Ischämiezustand, der die Plazenta vasoaktive, antiangiogenetische und inflammationsbedingte Faktoren ausschütten lässt. Diese greifen das Endothel mütterlicher Blutgefäße an. Oxidativer Stress und Endothelzell dysfunktion wirken sich negativ auf die Funktion von Organsystemen der

Mutter aus. Sind die Adaptationsmechanismen des mütterlichen Organismus ausgeschöpft, kommt es zur Entwicklung eines generalisierten Geschehens und einer präeklampsischen Symptomatik mit Bluthochdruck und Proteinurie (Gilbert et al. 2008). Das heißt nach der 20. SSW wird mit dem Auftreten des maternalen Syndroms die „Phase 2“ der Erkrankung erreicht.

Die verantwortliche Ätiologie, die diese Störungen herbeiführt, ist noch rein spekulativ. Unter anderem wird eine immunologische maternal-fetale bzw. maternal-paternale Maladaptation diskutiert (Redman, Sargent 2010). Da eine positive Familienanamnese einen Risikofaktor für die Entstehung einer PE ausmacht, sind ebenso hereditäre Faktoren nicht auszuschließen (Mutze et al. 2008). Komorbiditäten, wie das metabolische Syndrom, Nierenerkrankungen und Kollagenosen (z.B. ein systemischer Lupus erythematodes (SLE)) sind prädisponierend für Endothelschäden und daher in der Pathogenese unbedingt zu berücksichtigen (Ness, Sibai 2006).

Abbildung 3 soll einen Überblick über die oben genannten pathophysiologischen Zusammenhänge geben, die im Einzelnen noch besprochen werden.

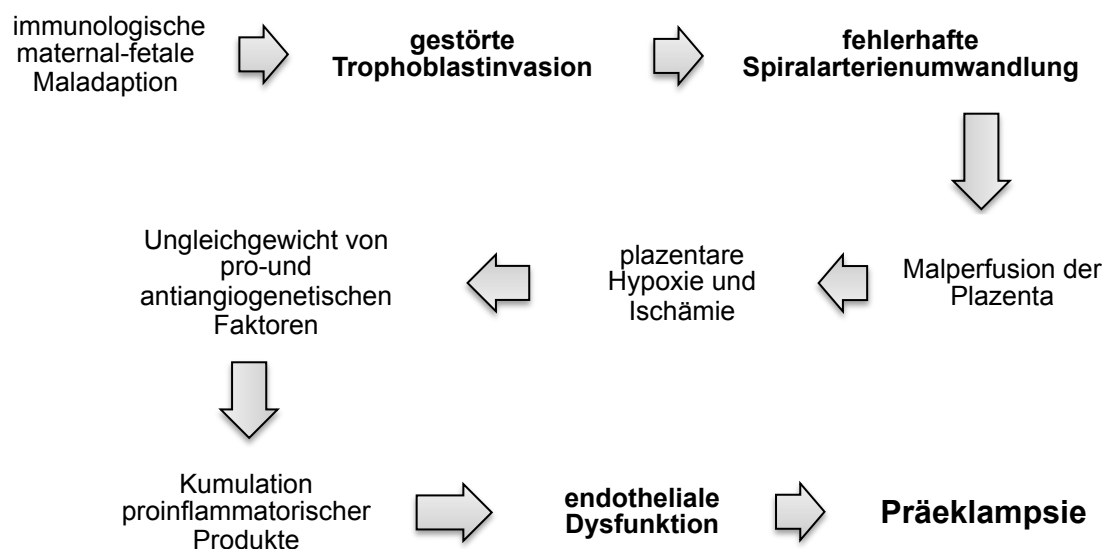


Abbildung 3: Hypothetisches Pathogenese-Schema der Präeklampsie.

Fehlentwicklung des Trophoblasten und der Spiralarterienumwandlung

Wie im Abschnitt 1.1.5.1 beschrieben, verfügt der Trophoblast über verschiedene Phänotypen, die eine Vielfältigkeit an Aufgaben für die Ausreifung der Plazenta erfüllen müssen. In der Forschung wird vorwiegend eine Fehlfunktion des extravillösen Zytotrophoblasten während seiner Implantation in die dezidualen Spiralarterien für die Pathogenese der PE verantwortlich gemacht. (Zhou et al. 1997, Brosens et al. 1972, Robertson et al. 1967). **Abbildung 4** soll die Fehlgestaltung während der Plazentation schematisch veranschaulichen.

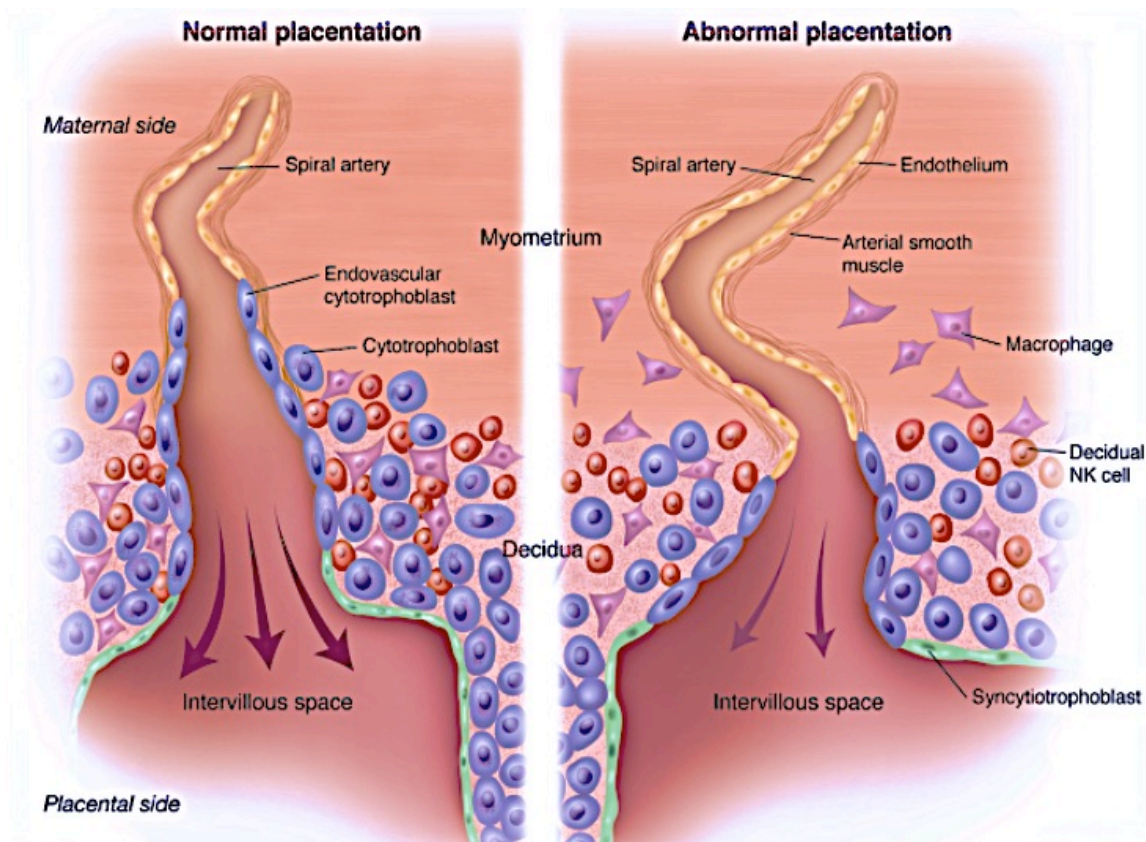


Abbildung 4: Fehlgestaltung der Spiralarterien. Bei physiologischen Verhältnissen kommt es nach Invasion der Trophoblastzellen in die Decidua zu einer Umwandlung der endständigen Spiralarterien in weite, widerstandsarme Gefäße. Die Geschwindigkeit, mit der das mütterliche Blut in den intervillösen Raum eintritt, ist deutlich verlangsamt (linker Teil). Eine fehlerhafte Plazentation zeichnet sich durch eine unvollständige Umwandlung der Spiralarterien aus. Folge sind ungünstig hohe Strömungsgeschwindigkeiten bei gleichzeitig schlechter Perfusion (rechter Teil) (Redman, Sargent 2005).

Die Umwandlung der Spiralarterien in ein stark dilatiertes uterines Strombett bleibt unvollständig, da der extravillöse Zytotrophoblast das Endothel nur unzureichend modu-

liert, seine Invasion nicht über die Dezidua hinaus in das innere uterine Myometrium ausdehnt und eine Bildung ausgereifter arterio-venöser Shunts inhibiert (Fisher 2004). Folge davon ist eine insuffiziente Perfusion der Plazenta mit mangelhaftem materno-fetalem Sauerstoffaustausch. Darüber hinaus kommt es durch die Retention muskulärer Anteile in den Gefäßwänden zu unkontrollierbaren Vasokonstriktionen, die Turbulenzen an der materno-plazentaren Gefäßbrücke verursachen, die Architektur der Plazentazotten irritieren und thrombotisches Material aufschwemmen. Zottenhypoplasie, Arteriosklerose und Infarzierungen eskalieren in der verstärkten Anfälligkeit für oxidativen Stress und entzündliche Reaktionen, die mit der Klinik der PE vereinbare Vorboten darstellen (Burton et al. 2009).

Im Sinne einer Konkretisierung pathophysiologischer Unterschiede zwischen Early-Onset und Late-Onset PE, sowie zwischen PE und intrauteriner Wachstumsrestriktion, werden gegenwärtig alternative Ansätze zur Fehlentwicklung der Zelllinie des Trophoblasten diskutiert. Je nachdem, in welchem Stadium der Differenzierung eine Störung eintritt und welcher Phänotyp betroffen ist, unterscheidet sich das klinische Bild. Eine frühe Schädigung, sprich während der Entwicklung von Morula zur Blastozyste oder auch im frühen Synzytio- und Zytotrophoblastenstadium, wirkt sich auf alle folgenden Tochterzellen aus und ruft eine Kombination von EO-PE und IUGR hervor. Sollte nur der extravillöse Trophoblast betroffen sein, resultiert daraus eine reine IUGR (Huppertz 2008).

Die LO-PE weist einen weniger schwerwiegenden Krankheitsverlauf auf und wird häufig als maternale bzw. vaskuläre Form der PE bezeichnet. Trotz vorhandener Klinik mütterlicherseits manifestieren sich hier selten eine fetale Beeinträchtigung oder pathologische Blutflussparameter im Doppler (Valensise et al. 2008). Als Ausgang der Symptomatik wird meist ein eingeschränkter Bewältigungsmechanismus eines bereits vorgeschädigten mütterlichen Gefäßsystems mit plazentaren aponekrotischen Fragmenten vermutet (Redman, Sargent 2005).

Erfährt der Synzytiotrophoblast in seiner physiologischen Regeneration Einbußen, kann dies zur verstärkten Apoptose und Freisetzung von sogenannten Syncytiotrophoblast-Mikropartikeln (Syncytiotrophoblast microparticles (STBM)) führen (Knight et al. 1998). Dieses anfallende Zellmaterial wird nur noch ungenügend verarbeitet (Huppertz, Kingdom 2004). Bei gleichzeitig defekter Plazentaschranke gelangen die potentiell inflammatorischen Produkte in den mütterlichen Blutkreislauf, ohne vollständig entsorgt zu werden und lösen so unter anderem Endothelschäden und Blutplättchen-Aggregation aus (Huppertz 2011, Wang et al. 2004).

Die trophoblastischen Partikel können im Blut präeklampscher Patientinnen in erhöhter Anzahl nachgewiesen werden (Schmidt et al. 2008). Sie wirken stimulierend auf die Produktion von Entzündungszellen und Zytokinen, die ihrerseits die Sekretion hypothalamischer immunmodulatorischer Hormone, wie Corticotropin (CRH) und Arginin-Vasopressin (AVP) im Sinne einer Stressantwort veranlassen.

AVP wiederum wirkt vasokonstriktiv auf das Gefäßsystem (Borzychowski et al. 2006, Chikanza et al. 2000). Der Weg für nachstehende pathognomonische Mechanismen ist gebahnt.

Störungen in der Angiogenese und endotheliale Dysfunktion

Nach der Umwandlung der Spiralarterien muss das plazentare Gefäßnetz am Ende des 1. Trimenon analog zum Wachstum der Plazenta ausgebaut werden. Man spricht von einer unverzweigten Angiogenese (Mayhew 2002). Die Proliferation der Endothelzellen wird durch die proangiogenetischen Faktoren PlGF und VEGF und deren Bindung an Fms-like Tyrosinkinase-1 (Flt-1) in der Zellmembran initiiert (Ferrara et al. 2003, Zhou et al. 2003). PlGF und VEGF spielen damit eine Schlüsselrolle in der Gewährleistung einer gesunden Plazentaperfusion. Das Gleichgewicht, in dem proangiogenetische und antiangiogenetische Elemente interagieren, ist sehr sensibel. Eine Beeinträchtigung dieses Wechselspiels resultiert in einer gestörten Endothelzell-Homöostase (Verloren et al. 2012).

Hypoxie der Plazenta und oxidativer Stress können genau diese Störung bewirken: Durch exzessive Produktion einer löslichen Isoform von Flt-1 (soluble Fms-like Tyrosinkinase-1, (sFlt-1)), die VEGF und PlGF vor Erreichen der Zellmembran bindet, wird die Aktivierung des membranständigen Flt-1 herabgesetzt. Ein Anstieg von sFlt-1 geht mit einer Reduktion der wirksamen Konzentrationen von PlGF und VEGF einher. Das Angiogenese-Signal bleibt aus (Mac Gabhann, Popel 2004). Es wird ein antiangiogener Zustand durchgesetzt, der die Entstehung einer endothelialen Dysfunktion herbeiführt. **Abbildung 5** zeigt schematisch die angiogene Dysbalance.

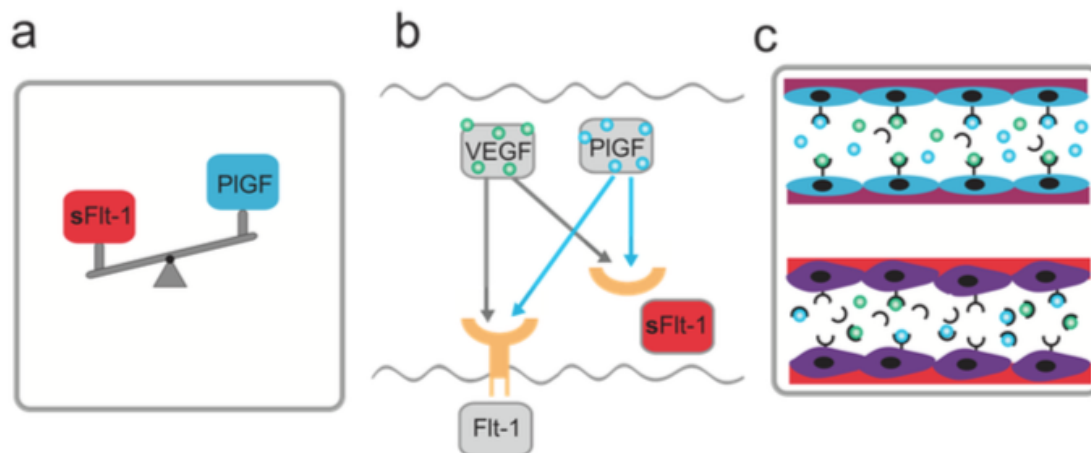


Abbildung 5: Schematische Darstellung der angiogenen Dysbalance. Veränderte placentare Sekretion führt zum Überwiegen des antiangiogenetischen Proteins sFlt-1 gegenüber PlGF (a). PlGF und VEGF binden sowohl an den membranständigen Flt-1 Rezeptor, als auch an das lösliche sFlt-1 (b). Für die Endothelzellhomöostase ist eine ausreichende Aktivierung des membranständigen Flt-1 Rezeptors durch PlGF und VEGF notwendig (c, oberer Teil). Durch vermehrtes sFlt-1 wird diese Aktivierung herabgesetzt. Folge ist eine endotheliale Dysfunktion (c, unterer Teil) (Verloren 2012).

Durch Zirkulation von sFlt-1, Akute-Phase-Proteinen und Zytokinen im mütterlichen Blut bleiben die Folgen der placentaren Ischämie nicht auf ihren Ursprungsort begrenzt. Ein überaktiviertes Netzwerk von Entzündungskomponenten führt zu einer systemischen Stressantwort (Verloren 2012).

Procalcitonin (PCT), ein klinisch relevanter Parameter für generalisiert-entzündliche Erkrankungen (z.B. für das systemische inflammatorische Response-Syndrom (SIRS)), mag mit diesem Entzündungsbild bei PE vergesellschaftet zu sein (Herzum, Renz 2008).

Die mütterliche systemische Entzündungsantwort ist eng mit der Endothelzellreaktion verknüpft (Borzychowski et al. 2006). Das gesamte maternale Gefäßendothel kann sich zum Schauplatz der Störung entwickeln. Das Vollbild einer endothelialen Dysfunktion äußert sich in einer gesteigerten Bildung von Gerinnungsfaktoren und reaktiven Sauerstoffradikalen, in einer erhöhten Affinität zu Angiotensin II und einer verminderten Produktion vasodilatatorischer Verbindungen, wie Prostacyclin und Stickstoffmonoxid (Roberts, Redman 1993, Sibai et al. 2005).

Eine vermutlich Stress-induzierte Sekretion von Arginin-Vasopressin (AVP) bewirkt zusätzlich einen vasokonstriktorischen und antidiuretischen Effekt (Chikanza et al. 2000). Klinisches Korrelat sind Anstieg des peripheren Widerstandes, Abnahme der

Natriumausscheidung durch die Niere und, infolgedessen, Blutdruckanstieg (Gilbert et al. 2008).

Ein Versuch gegenregulatorischer Maßnahmen erfolgt durch die Produktion von Atrialen natriuretischen Peptid (ANP), welches im gesamten Gefäßsystem und lokal am Ursprungsort über Rezeptoren an den Uteruswänden wirken kann (Poulsen et al. 1994). Bei ausgeprägter Endothelschädigung lassen sich die Folgeerscheinungen jedoch nur sehr eingeschränkt kontrollieren, sodass der volle Phänotyp des Syndroms, u.a. bestehend aus Schwangerschaftsinduziertem Bluthochdruck, Proteinurie und Ödembildung, in Erscheinung tritt (Gilbert et al. 2008).

Fehlerhafte Immunregulation

Fetales und maternales Gewebe treffen im Rahmen der Plazentation unmittelbar aufeinander. Da der heranwachsende Keim zur Hälfte paternales Erbgut trägt, wird der mütterliche Organismus mit allogenen Zellmaterial konfrontiert. Eine daraus resultierende Immunreaktion gilt es für die Gewährleistung einer erfolgreichen Schwangerschaft zu kontrollieren. Dafür scheint die Interaktion zwischen natürlichen Killerzellen und speziellen HLA-Antigenen, die vom Trophoblasten exprimiert werden, eine zentrale Rolle zu spielen (Kelemen et al. 1998).

Die Entstehung einer Präeklampsie wird in der Literatur zunehmend mit dem Ausbleiben dieser regelhaften Immuntoleranz zwischen Mutter und Kind, bzw. dessen väterlichen Anteilen, erklärt (Dekker, Sibai 1998). Unterstützt wird diese Hypothese von der Tatsache, dass eine langwierige Exposition der Mutter mit paternalen Antigenen über die Spermien des Partners protektiv wirkt (Einarsson et al. 2003). Daher sind auch ein Partnerwechsel, sowie die Insemination mit fremdem Sperma als Risikofaktoren für die Entwicklung einer PE aufgeführt (Trupin et al. 1996, Dekker 2002).

1.1.6 Langzeitauswirkungen der Präeklampsie

Patientinnen mit PE weisen ein signifikant erhöhtes Risiko auf, in ihrem späteren Leben an kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. arterielle Hypertonie, ischämische Herzkrankungen und Schlaganfall) zu leiden (Bellamy et al. 2007). Auch die Gefahr, im höheren Alter einen Diabetes zu entwickeln, ist erhöht (Carr et al. 2009).

Es besteht die Annahme, dass die durch plazentare Minderperfusion entstandene endotheliale Dysfunktion maternaler Gefäße nicht vollkommen reversibel ist. So sollen

hohe sFlt-1 Konzentrationen dafür verantwortlich sein, die Integrität des fenestrierten Endothels von Kapillaren der Nierenglomeruli und der Schilddrüse zu zerstören und dadurch langfristig eine Mikroalbuminurie und einen Hypothyreose hervorzurufen (Levine et al. 2009). Manche Frauen sind für vaskuläre Erkrankungen bereits prädisponiert. Die Schwangerschaft kann für sie ein Belastungstest darstellen, der die Vulnerabilität des mütterlichen Gefäßsystems frühzeitig offenbart (Williams 2003).

Studien zufolge führt insbesondere die frühe PE zu gesundheitlichen Schäden (Vikse et al. 2008). Das macht sich vor allem bei Säuglingen bemerkbar, die im Rahmen einer EO-PE eine Wachstumsretardierung erfahren haben und als Frühchen geboren worden. Kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes treten im Verlauf ihres Lebens häufiger auf (Barker 1997, Sallout, Walker 2003).

1.2 Diagnostik der Präeklampsie

Die Diagnose der Präeklampsie erfolgt durch die Feststellung einer Hypertonie ($\geq 140/90$ mmHg) und eines erhöhten Eiweißgehaltes im Urin (≥ 300 mg/24 h) (Brown et al. 2001). Der diagnostische Goldstandard steht seit Langem in Kritik, da er weder besonders spezifisch ist, noch eine verlässliche Prognose für das mütterliche und/oder kindliche Outcome liefern kann. Die Unterscheidung von Frauen mit einer schweren und einer leichten PE ist mit den heutigen unspezifischen Tests nur eingeschränkt möglich. Die Einschätzung des richtigen Maßes an Behandlung und Überwachung der Patientinnen ist dadurch schwierig; Folgen sind Über- und Unterversorgung, sowie unnötige Kosten (Verloren 2013).

Gegenwärtig hält man in der Suche nach einem alternativen Diagnostikum den sFlt-1/PIGF-Quotienten oder PIGF alleine für geeignete Kandidaten. Die veränderten Serumspiegel dieser Biomarker (Biomarker = messbare, organische Produkte von biologischen Prozessen) stehen im Bezug zu den pathologischen Vorgängen bei PE und könnten in Zukunft die derzeit übliche, jedoch zuweilen nicht beweisende Symptomanalyse als Diagnosekriterium ablösen (Verloren et al. 2010, Chappell et al. 2013).

1.3 Therapie der Präeklampsie

Besteht ein erhöhtes Risiko für PE, sollte möglichst vor der 16. SSW mit der abendlichen Einnahme von 100mg/d ASS begonnen werden (Roberge et al. 2012). Acetylsa-

licylsäure hat sich in mehreren Studien als geeignete Präventionsmedikation bewährt und erreicht bei frühzeitiger Einnahme eine Risikoreduktion um 47% Auftreten von EO-PE (Bujold et al. 2010).

Bei manifester PE besteht die einzige kausale Therapie in der sofortigen Entbindung. Sie ist immer der optimale Weg für die Mutter, um gefürchtete Komplikationen wie die Entwicklung einer Eklampsie oder eines HELLP-Syndroms zu verhindern. Eine zu frühe Geburt hat allerdings ungünstige Folgen für das Kind. Das Management der PE stellt insofern eine ständige Risiko-Bilanzierung zwischen mütterlicher und kindlicher Prognose dar (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2013).

Eine milde PE kann bei Ausschluss maternaler und fetaler Gefährdung im wöchentlichen Rhythmus ambulant oder stationär beobachtet werden, während eine schwere PE immer stationär behandelt werden muss. Die Einleitung einer antihypertensiven Therapie sollte erst bei anhaltenden Blutdruckwerten von $\geq 150\text{mmHg}$ systolisch und/oder $\geq 100\text{mmHg}$ diastolisch unter ärztlicher Überwachung erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2013). Zusätzlich umfasst die Therapie eine Eklampsie-Prophylaxe und die Förderung der fetalen Lungenreife bei drohender Frühgeburtlichkeit (Ward 1994, Duley et al. 2003).

Mit der Entdeckung von angio- und antiangiogenetischen Faktoren als entscheidende Bindeglieder in der Pathogenese von PE wurde ein neuer therapeutischer Ansatz gewagt: Die selektive Entfernung überschüssigen sFlt-1 aus der mütterlichen Blutbahn mittels Aphaese könnte zukünftig, wenn sich das Verfahren auch in weiteren Studien als vorteilhaft erweist, eine (semi-)kausale Therapieoption darstellen (Thadhani et al. 2011, Verloren 2013).

1.4 Präeklampsie-Screening

1.4.1 Screening im ersten Trimenon

Ein generelles Screening-Verfahren für die Vorhersage von PE ist im klinischen Alltag noch kein Standard. Bisher waren nur die Anamnese und die Doppleruntersuchung zwischen der 20.-24. SSW Anhaltspunkte für eine Risikoeinschätzung. Ein erster Algorithmus zur Früherkennung im 1. Trimenon (11.-13. SSW) wurde von der Fetal Medicine Foundation (FMF) aus London vorgestellt: Analog zum Screening auf Chromosomenaberrationen wurde von der Arbeitsgruppe um Nicolaides et al. eine Systematik

erstellt, die maternale Charakteristika, biochemische und biophysikalische Faktoren in einem effektiven PE-Screeningtest kombiniert (Akolekar et al. 2011). Zur Berechnung des Risikos werden die in **Tabelle 2** erwähnten Parameter mit den jeweiligen Detektionsraten und entsprechenden Falsch-Positiv-Raten (FPR) aufgeführt.

Parameter	FPR (%)	Frühe PE	Mittlere PE	Späte PE
Mütterliche Anamnese	5,00	35,5%	32,7%	29,4%
	10,00	50,5%	43,3%	40,3%
Blutdruck-Messung + Doppler	5,00	79,9%	54,6%	34,9%
	10,00	89,7%	71,5%	56,6%
Blutdruck-Messung + Doppler + Biomarker (PAPP-A und PIGF)	5,00	93,4%	61,1%	37,8%
	10,00	96,3%	76,6%	53,6%

Tabelle 2: Detektionsrate für frühe, mittlere und späte Präeklampsie unter Einsatz ausgewählter Parameter bei Falsch-positiv-Raten (FPR) von 5% und 10% (Akolekar et al. 2013).

Die Bestimmung von PAPP-A und PIGF im mütterlichem Serum und die dopplersonographische Messung der Blutströmungsprofile uteriner Gefäße können frühzeitig eine stattfindende pathologische Plazentation erfassen. Der Blutdruck der Mutter repräsentiert eine mögliche klinische Ankündigung der Störung, während die Hinzunahme der Anamnese das patientenbezogene Risikoprofil spezifiziert (Akolekar et al. 2013).

Durch die Verknüpfung der Daten können 93,4% der Fälle von früher PE, bei einer fixen Falsch-positiv-Rate (FPR) von 5%, korrekt vorhergesagt werden. Die Detektionsraten für die mittlere (< 37. SSW) und späte (\geq 37. SSW) PE liegen jedoch nur bei 61,1 bzw. 37,8% (Akolekar et al. 2013).

Anamnese:

Einige der aus Abschnitt 1.1.4 bekannten Risikofaktoren zur Entwicklung einer PE gelten derzeit als besonders ausschlaggebend. Für eine vollständige Risikoberechnung sollten folgende Punkte im Gespräch mit der Patientin erörtert werden:

- Das mütterliche Alter
- Das Gewicht und die Größe der Patientin
- Die ethnische Herkunft
- Die Parität

- Die Art der Konzeption (spontan, assistierte Reproduktion durch In-vitro-Fertilisation (IVF) oder Intra Cytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI), medikamentöse Ovulationsauslösung)
- Die Familienanamnese bzgl. PE bei der Mutter
- Die Eigenanamnese bzgl. PE bei vorherigen Schwangerschaften
- Autoimmunerkrankungen (SLE, Diabetes mellitus Typ 1)
- Eine chronische Hypertonie
- Der Zigarettenkonsum (The Fetal Medicine Foundation 2013)

Eine gründliche Anamnese vermag, bei einer FPR von 5%, 35% aller Präeklampsien mit frühem Beginn zu prognostizieren (Akolekar et al. 2013). D.h. allein der Dialog zwischen Arzt und Patientin kann in einem endgültigen Risikoprofil alle anderen ermittelten Parameter aufwerten.

Blutdruckmessung:

Das Ausbleiben des physiologischen Blutdruckabfalles im 2. Trimenon, der Verlust der zirkadianen Blutdruckrhythmik, sowie das Auftreten nächtlicher Blutdruckspitzen sind neben einer beginnenden arteriellen Hypertonie mögliche Vorankündigungen einer PE (Rath 2010).

Goldstandard ist die sphygmomanometrische Messung, bei der als diastolischer Wert Korotkoff-Phase 5 (Verschwinden des Tons) registriert werden sollte (Shennan et al. 1996, Brown et al. 1998). Gemessen wird der Blutdruck zweimal an beiden Armen in Herzhöhe und nach fünfminütiger Ruhephase der sitzenden Patientin. Als geeignetste Messgröße für ein PE-Screening hat sich der mittlere arterielle Druck (MAP) bewährt (Poon et al. 2011, Lai et al. 2013). Er stellt den durchschnittlichen, von systolischen und diastolischen Druckschwankungen unbeeinflussten Mittelwert des Blutdrucks dar. Eine fehlerfreie, standardisierte Messung kann in etwa 59% der Fälle (bei einer FPR von 5%) eine frühe PE detektieren (Akolekar et al. 2013).

Doppler der Arteriae uterinae:

Störungen in der Durchblutung der Plazenta können als pathologische Blutflussmuster in der Dopplersonographie aufgezeichnet werden. Am exaktesten veranschaulichen die Flussprofile der uterinen Gefäße die maternoplazentaren Strömungsverhältnisse (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGOG) 2012). Ein gesteigerter uteriner Gefäßwiderstand, das klinische Korrelat der pathologischen Spiralarte-

rienumwandlung, macht sich durch erhöhte Pulsatilitäts- (PI) und Resistenzindizes (RI) bemerkbar (Huppertz, Schneider 2012).

Mehrere Studien konnten zeigen, dass Patientinnen mit erhöhtem Pulsatilitätsindex zwischen der 11. und 13. SSW im Verlauf der Schwangerschaft PE, meist vom frühen Typ, entwickelten (Martin et al. 2001, Plasencia et al. 2007, Poon et al. 2009). Aus diesem Grund wird der PI (in MoM) bereits im ersten Trimenon als Screeningparameter protegiert. Die bevorzugte Messmethode besteht in der Darstellung drei aufeinanderfolgender, gleichförmiger Pulsationswellen mit anschließender Ermittlung des mittleren PI der rechten und linken uterinen Arterie (Forster, Schauf 2013).

Der Einsatz der Dopplersonographie ist nur in Kombination mit anderen Screening-Methoden sinnvoll. Isoliert kann ein pathologischer Dopplerbefund nur zu 59,3% (FPR: 5%) eine frühe PE vorhersagen. Für eine späte Präeklampsie ist die Datenlage noch bescheidener (mittlere PE: 40,0%, späte PE: 31,2%) (Akolekar et al. 2013).

PAPP-A:

Pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) ist ein alterprobter Serummarker für die Vorhersage von Trisomie 13, 18 und 21. Seit neusten Kenntnissen soll er auch in der Entwicklung von PE prognostischen Nutzen haben (Spencer et al. 2008, Poon et al. 2009). PAPP-A ist eine Protease, die IGFBP-4 (insulin like growth factor (IGF) binding protein-4) spaltet. Als Produkt entsteht IGF, welches für die Trophoblastinvasion und das Wachstum des Feten von Bedeutung ist (Christians, Gruslin 2010). Sowohl bei intrauteriner Wachstumsretardierung, als auch bei PE wurden bereits im ersten Trimenon deutlich erniedrigte Werte von PAPP-A festgestellt (Pilalis et al. 2007). Der bewährte biochemische Ersttrimester-Marker findet, ähnlich wie beim Screening auf Aneuploidien, nur gemeinsam mit anderen Faktoren in der Risikoberechnung für PE Verwendung.

PIGF:

Der Angiogenesefaktor Placental growth factor (PIGF) ist ein für die PE weitaus spezifischeres Plazentaprodukt als PAPP-A. Eine verminderte Serumkonzentration im mütterlichen Blut repräsentiert eine Angiogenestörung auf plazentarer Ebene und wird als Risikofaktor für die Entstehung einer PE gedeutet (Schmidt et al. 2009). Eine laborchemische Messung von PIGF und PAPP-A sagt mit einer Wahrscheinlichkeit von 60,3% (bei fixer FPR von 5%) eine EO-PE voraus (Akolekar et al. 2013).

1.4.2 Screening im zweiten Trimenon

Im Fokus der Forschung nach einer geeigneten Screening-Methode in der 20.- 22. SSW steht die Anwendung des Dopplers und die Bestimmung des sFlt-1/PIGF-Quotienten. Die dopplersonographische Uterinamessung ist im 2. Trimenon ein etabliertes Verfahren, da es bei unauffälligen Flussprofilen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine sich entwickelnde PE ausschließen kann. Wegweisend ist auch hier die Interpretation des Pulsatilitätsindex (PI). Das Bild der postsystolischen Inzisur (sogenannter Notch) hat hingegen wegen seiner hohen Fehlerquote an Glaubhaftigkeit als Prädiktionsmarker verloren (Cnossen et al. 2008, Papageorgiou et al. 2001).

Durch die zusätzliche Bestimmung der Biomarker sFlt-1 und PIGF kann die Sensitivität gesteigert werden (Stepan et al. 2007, Crispi et al. 2008). PIGF ist zu Beginn der Schwangerschaft im Serum von Risikopatientinnen vermindert, während die sFlt-1-Konzentration ca. 4-5 Wochen vor Ausbruch der Erkrankung ansteigt (Lam et al. 2005, Levine et al. 2004).

Die Bildung eines Quotienten aus den Messwerten beider angiogenetischer Faktoren hat sich bezüglich einer Risikoeinschätzung als hilfreich erwiesen (Verlohren et al. 2012, Lai et al. 2014). Verlohren et al. konnten zeigen, dass mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 97% bei einer sFlt-1/PIGF-Ratio von > 85 in den nächsten Wochen bis Monaten mit der Manifestation einer PE zu rechnen ist (Verlohren et al. 2010, Stepan et al. 2007). In der jüngst publizierte, prospektiv-multizentrischen „PROGNOSIS“-Studie wurde anhand von 1.050 Fällen belegt, dass bei unauffälligem sFlt-1/PIGF-Quotienten eine PE für den Zeitraum von einer Woche mit 99,3 % ausgeschlossen werden kann (Cutoff = 38) (Zeisler et al. 2016).

Für eine Vorhersage im 1. Trimenon ist der sFlt-1/PIGF-Quotient unzuverlässig, er sollte aber als potentielles Screening-Werkzeug im 2. Trimenon berücksichtigt werden (Baumann et al. 2008, Erez et al. 2008, Kusanovic et al. 2009).

1.4.3 Screening im dritten Trimenon

In Deutschland ist der Ultraschall im 3. Trimenon fest implementiert. Dieser Vorsorgetermin würde sich für eine additive Screeninguntersuchung auf PE mittels Dopplersonographie und Analyse von PIGF und sFlt-1 anbieten (Tayyar et al. 2014). Eine prospektive Studie konnte durch die Kombination aus mütterlichen Charakteristika und den Biomarkerprofilen alle Schwangeren identifizieren, die im weiteren Verlauf eine PE

entwickelten und in den folgenden vier Wochen entbunden werden mussten (Lai et al. 2014).

Ein Screening in der 30.-33. SSW richtet sein Augenmerk insbesondere auf die LO-PE. Sie betreffend ist die Performance des Screenings zu einem früheren Zeitpunkt bislang zu ungenau. Hintergrund der Prädiktion im letzten Schwangerschaftsdrittel ist die bei Bekanntwerden eines erhöhten Risikos eine verbesserte Ausgangssituation hinsichtlich der medizinischen Betreuung (Tayyar et al. 2014).

Die hier aufgeführten Screeningansätze in der Frühschwangerschaft müssen zwar noch in der Breite erprobt werden, lassen aber prinzipiell das Konzept „Turning the Pyramid of Prenatal Care“ nach Kypros H. Nicolaides zu (**Abbildung 6**): Hier nach ist es erstrebenswert, eine umfangreiche Schwangerschaftsvorsorge in die 12. SSW zu verlagern, um eine erste frühzeitige Risikoselektion auszuarbeiten und entsprechend das weitere Procedere an die individuellen Bedürfnisse der Patientinnen anzupassen. Unnötige Untersuchungen für Nicht-Risiko-Patientinnen könnten so eingespart werden, während Schwangere mit erhöhtem Risiko von einem spezifischeren Vorsorge-Protokoll profitieren würden. Ihr Risikoprofil würde sich demgemäß im Laufe der Schwangerschaft stets einer erneuten Evaluation und Kontrolle unterziehen (Nicolaides 2011).

Aufgrund der epidemiologischen und klinischen Bedeutung von PE ist die Fahndung nach praktikablen Testverfahren zur frühen Erfassung von Risikoschwangerschaften seit Jahren Thema intensiver Forschung. Die heute vielversprechende Datenlage der Arbeitsgruppe FMF um Professor Nicolaides berechtigt eine Befürwortung des von ihr vorgeschlagenen Konzeptes als Ersttrimester-Screening-Methode.

Eine Limitation des Testprinzips besteht darin, dass er eine späte PE weniger genau vorhersagen kann als die frühe Form (siehe **Tabelle 2**). Das ist in sofern problematisch, als dass eine nach der 34. SSW manifest werdende PE mit 80% die häufigere Variante ausmacht (Hupertz, Schneider 2012). Zur besseren Prädikti-

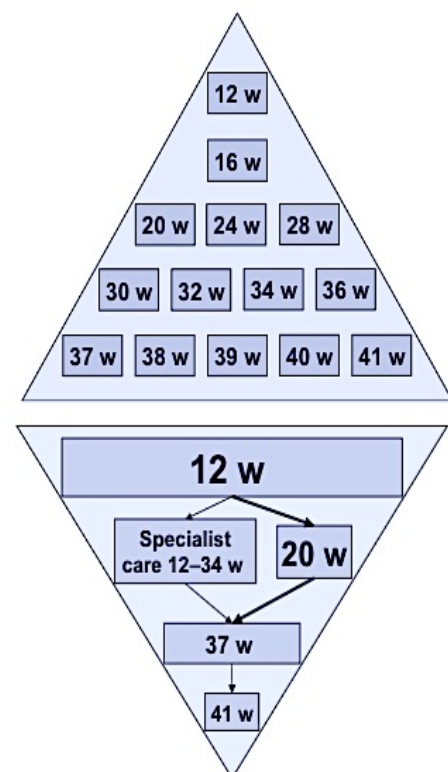


Abbildung 6: Modell: "Turning the Pyramid of Care" (Nicolaides 2011).

onsfähigkeit ist die Untersuchung zusätzlicher biochemischer Marker also weiterhin von Belang.

Die Sinnhaftigkeit eines Screenings besteht immer nur dann, wenn aus der Feststellung eines positiven Test-Ergebnisses eine Therapie-Konsequenz erfolgen kann. Diese besteht in der prophylaktischen Gabe von 100 mg Aspirin täglich, die, begonnen vor der 16. SSW, die Inzidenz einer PE um 47% senken kann (Bujold et al. 2010).

Das Zweittrimester-Konzept von Verlohren et al. erlaubt erst ab der 18. SSW das Erleben einer PE mit hinreichender Sensitivität von 89% vorauszusehen. Das Zeitfenster von vier bis fünf Wochen zwischen Vorhersage und Ausbruch der Erkrankung ist für eine Aspirin-Prophylaxe allerdings zu kurz. Der sFlt1/PIGF-Quotient verspricht aber als potentiell neues Diagnose-Instrument eine bessere Einschätzung von Prognose und erforderlichem geburtshilflichen Management (Verlohren et al. 2010).

Mittlerweile zeigen sich in der Erforschung effizienter Screeningmöglichkeiten für PE bedeutsame Fortschritte. Um jedoch den Gebrauch solcher Suchverfahren für die allgemeine Anwendung zu rechtfertigen, sollten bisherige Ergebnisse durch prospektive Langzeitstudien unterstützt und festgestellte Schwächen durch komplementierende Hilfsgrößen ausradiert werden. Demzufolge ist die Suche nach relevanten Parametern in der Voraussage von PE noch nicht abgeschlossen.

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Hauptziel der Arbeit war die Ermittlung eines potentiellen Nutzens verschiedener Biomarkern in der Vorhersage von PE. Es wurden folgende Parameter im mütterlichen Blut, welche im 1. Trimenon, zwischen der 11 (+6) und 13 (+6) SSW abgenommen wurde, bestimmt:

- Copeptin
- Midregionales pro-atriales natriuretisches Peptid (MRproANP)
- Procalcitonin (PCT)
- Plazentarer Wachstumsfaktor (placental growth factor (PIGF))

PAPP-A wurde unabhängig von dieser Arbeit bereits im Rahmen des Ersttrimester-Screenings auf Aneuploidien im mütterlichen Serum gemessen.

Die Relevanz der Messwerte von Copeptin, MRproANP und PCT bezüglich der Vorhersage von PE sollten im Vergleich mit denen der anerkannten Screeningparameter PAPP-A und PIGF überprüft werden.

Es sollte untersucht werden, ob auffällige Marker-Serumkonzentrationen dem Einsetzen erster klinischer Krankheitszeichen vorausgehen. Ein besonderes Augenmerk richteten wir dabei auf einen möglichen Zusammenhang zwischen den erhobenen Werten und der Entwicklung einer LO-PE, da hierfür die Datenlage bisher ungenügend ist.

Die laborchemische Analyse wurde mithilfe des BRAHMS KRYPTOR Compact PLUS®, ein vollautomatisiertes Random-Access-Immunoassay-System, durchgeführt. Das Messgerät verspricht durch seine analytische Präzision und schnelle Ergebnislieferung von wenigen Minuten Zuverlässigkeit und maximale Effizienz im klinischen Alltag.

Die Untersuchung der oben genannten Biomarker im 1. Trimenon zielte darauf ab, bei signifikant auffälligen Serumspiegeln frühzeitig eine individuelle Risikoevaluation der Schwangeren für die Entstehung von PE zu ermöglichen.

Die Kombination aus einem oder mehreren sensitiven Blutparametern und bereits etablierten Erstrimester-Screening-Methoden (Dopplersonographie, anamnestische Risikoanalyse, etc.) könnte eine verlässliche und risikoarme Vorsorgestrategie darstellen. Konsequenz davon wäre eine rechtzeitige Feststellung von Risikoschwangerschaften mit wirkungsvollem Einsatz medikamentöser Präventionsmaßnahmen und einer intensivierten Schwangerenbetreuung.

Die Inzidenz, Morbidität und Mortalität von PE, sowie gefürchtete Komplikationen und Langzeitauswirkungen könnten durch eben diese Vorkehrungen immens verringert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Geräte

1. Brahms Kryptor Compact Plus
Hersteller: Thermo Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE
2. Gefrierschränke (-80°, -40°)
Hersteller: Liebherr-International Deutschland GmbH, Biberach an der Riß, DE
3. Pipetten: Eppendorf Pipette Research Plus (10- 100 µl, 20- 200 µl)
Hersteller: Eppendorf AG, Eppendorf, Hamburg, DE

2.1.2 Reagenzienkits

1. Testkit: Brahms PCT sensitive Kryptor
Hersteller: Thermo Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE
Ref: 825.050
Lot: 25074A
2. Testkit: Brahms MRproANP Kryptor
Hersteller: Thermo Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE
Ref: 819.050
Lot: 19032A
3. Testkit: Brahms Copeptin us Kryptor
Hersteller: Thermo Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE
Ref: 802.050
Lot: 02108A

4. Testkit: Brahms PIGF Kryptor

Hersteller: Thermo Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE

Ref: 844.075

Lot: 44100A

Informationen zum Inhalt der Testkits (Bezeichnung, Beschaffenheit, Beschreibung) finden sich im Anhang.

2.1.3 Zubehör

Kalibratoren:

1. Kalibrator: Brahms PCT sensitive Kryptor Cal

Hersteller: Thermo Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE

Ref: 82591

2. Kalibrator: Brahms MRproANP Kryptor Cal

Hersteller: Thermo Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE

Ref: 81991

3. Kalibrator: Brahms Copeptin us Kryptor Cal

Hersteller: Thermo Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE

Ref: 80291

4. Kalibrator: Brahms PIGF Kryptor Cal

Hersteller: Thermo Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE

Ref: 84491

Kontrollen:

1. Kontrolle: Brahms PCT sensitive Kryptor Qc

Hersteller: Thermo Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE

Ref: 82592

Lot: /25024A

2. Kontrolle: Brahms MRproANP Kryptor Qc

Hersteller: Thermo Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE

Ref: 81992

Lot: /19009B

3. Kontrolle: Brahms Copeptin us Kryptor Qc

Hersteller: Thermo Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE

Ref: 80292

Lot: /02103A

4. Kontrolle: Brahms PIGF Kryptor Qc

Hersteller: Thermo Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE

Ref: 84492

Lot: /44013

Informationen zum Inhalt des Zubehörs (Bezeichnung, Beschaffenheit, Beschreibung) finden sich im Anhang.

2.1.4 Verbrauchs-, Zusatzmaterialien und Sonstiges

1. Lösungen: Brahms Kryptor compact Solution 1-4

Hersteller: Thermo Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE

Ref: Solution 1: 89981, Solution 2: 89982, Solution 3: 89983, Solution 4: 89984

2. Puffer: Brahms Kryptor Buffer

Hersteller: Thermo Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE

Ref: 89970

Informationen zum Inhalt der Lösungen und der Puffer (Bezeichnung, Beschaffenheit, Beschreibung) finden sich im Anhang.

3. Verdünnungsplatten: Brahms Kryptor compact Dilcup (jeweils 24 Vertiefungen)

Hersteller: Thermo Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE

Ref: 89985

4. Reaktionsplatten: Brahms Kryptor compact React (jeweils 96 Vertiefungen)
Hersteller: Thermo Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE
Ref: 89986
5. Probengefäße (5 ml, 75 x 12 mm)
Hersteller: Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, DE
6. Destilliertes Wasser: Aqua Dest B. Braun
Hersteller: B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DE
7. Pipettenspitzen: epT.I.P.S.
Hersteller: Eppendorf AG, Eppendorf, Hamburg, DE

2.1.5 Software

1. Brahms Kryptor compact Software
Hersteller: Thermo Scientific, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, DE
2. Astraia (Obstetric and Gynaecological Database) Software
Hersteller: Astraia Software GmbH, München, DE
3. KIM (Krankenhaus Information Management) Software
Hersteller: Nexus AG, Villingen-Schwenningen, DE
4. IBM SPSS Statistics 17.0 Software
Hersteller: SPSS Inc. Chicago, IL, USA

2.2 Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Arbeit handelte es sich um eine Fall-Kontroll-Studie. Das Patientenkollektiv setzte sich zusammen aus Studienteilnehmerinnen einer „prospektiven Beobachtungsstudie für unerwünschte Schwangerschaftsausgänge“ der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Essen. Hierbei wurde im Rahmen der ersten Ultraschall Routine-Untersuchung zwischen der 11(+0) und 13(+6)

SSW ein Ersttrimester-Screening auf Chromosomenaberrationen vorgenommen, wobei neben der Dokumentation von Scheitel-Steiß-Länge (SSL), fetaler Nackentransparenz und sonographischen Auffälligkeiten im Ultraschall, mütterliche Merkmale und biochemische Laborwerte aus maternalem Serum festgehalten wurden (Nicolaides 2011). Bei den dabei analysierten Serummarkern handelte es sich um PAPP-A und β -hCG (free β -human chorionic gonadotropin), deren Konzentrationen mithilfe eines vollautomatisierten Analysegerätes innerhalb von 40 Minuten bestimmt werden konnten (BRAHMS Kryptor Compact, Thermo Fisher Scientific, BRAHMS GmbH, Henningsdorf, Deutschland). Der Restbestand der Materialprobe wurde für nachträgliche biochemische Verwendungszwecke bei -80°C gelagert. Ein schriftliches Einverständnis der Patientinnen zur Studienteilnahme wurde eingeholt und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen anerkannt.

35 der Probandinnen entwickelten im Laufe ihrer Schwangerschaft eine PE. Ihnen wurde ein Normalkollektiv von 100 Patientinnen mit unkomplizierten Schwangerschaftsverläufen und der Geburt eines gesunden, phänotypisch normalen Neugeborenen, gegenübergestellt. Das mediane Alter der Patientinnen betrug 32 Jahre.

Die Diagnose der PE ergab sich aus der Feststellung einer Schwangerschaftsinduzierten Hypertonie (systolisch ≥ 140 mmHg und diastolisch ≥ 90 mmHg) in Verbindung mit einer Proteinurie (≥ 300 mg/24h) (Brown et al. 2001).

Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe waren ein vorbestehender Hypertonus, eine SIH, ein Gestationsdiabetes, Nieren- und Herz-Kreislaufkrankungen, Infektionserkrankungen, fetale Chromosomenaberrationen, sowie ein Amnioninfektsyndrom.

Es wurden für beide Gruppen ermittelt:

- Die ethnische Herkunft der Mutter (kaukasisch, afro-karibisch, süd-asiatisch, ost-asiatisch, gemischt)
- ihr Alter zum Zeitpunkt der Schwangerschaft
- der Konzeptionsmodus (spontan, assistierte Reproduktion durch IVF, medikamentöse Ovulationsauslösung)
- die Anzahl der stattgehabten Graviditäten und Paritäten
- der mütterliche BMI-Wert im ersten Trimenon
- die Schwangerschaftswoche am Termin der Blutabnahme im ersten Trimenon
- die SSL des Ungeborenen zum Zeitpunkt der Blutabnahme im ersten Trimenon
- der im ersten Trimenon ermittelte PAPP-A Wert [in MoM und mU/L] im mütterlichen Serum
- das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt

- Kindgröße und Kindsgewicht unmittelbar nach der Geburt
- pH-Werte von arteriellem und venösem Nabelschnurblut unmittelbar nach der Geburt
- Nikotinkonsum während der Schwangerschaft (ja/nein)
- die ausführliche Eigenanamnese der Mutter mit Erörterung bestehender Risikofaktoren für eine PE
- stattgehabte PE bei der Mutter (ja/nein)
- die Medikamentenanamnese

In der PE-Gruppe war zusätzlich von Bedeutung, in welcher Schwangerschaftswoche die Diagnose gestellt worden ist, um zwischen einer Early-Onset und einer Late-Onset Erkrankung differenzieren zu können. Von den Patientinnen mit präeklampsischen Schwangerschaftsverlauf litten 11 an einer EO-PE und 24 an einer LO-PE.

<i>Patientengruppe</i>	<i>EO-PE</i>	<i>LO-PE</i>	<i>Kontrollen</i>
Anzahl	11	24	100

Tabelle 3: Übersicht über die Patientinnenanzahl in den jeweiligen Untersuchungsgruppen: EO-PE, LO-PE, Kontrollen.

2.3 Methoden

2.3.1 Zielvariabel

Die Aufzeichnung demographischer Merkmale der Mutter, inklusive aller Ultraschallbefunde und biochemischer Laborwerte, erfolgte über eine elektronische Datenbank (Astraia GmbH, Deutschland). Wertvolle Angaben bezüglich Krankengeschichte, Schwangerschaftsverlauf und Geburt wurden aus den Patientenakten, beziehungsweise aus den in einer Computerdatenbank (KIM, Nexus AG, Deutschland) gespeicherten elektronischen Fallakten, gesammelt. Die Aufzeichnungen aller Patientinnen, bei denen ein Bluthochdruck diagnostiziert wurde, wurden eingehend studiert. Hierbei wurde zwischen einer chronischen Erkrankung, einer Gestationshypertonie ohne Proteinurie und einer PE differenziert. Die Definition der PE entsprach der der ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) (Brown et al. 2001).

2.3.2 Probenanalyse

Testprinzip BRAHMS KRYPTOR compact PLUS

Der BRAHMS KRYPTOR compact PLUS ist ein Analyseautomat, der in der in-vitro-Diagnostik im Labor zur Bestimmung von immunologisch nachweisbaren Molekülen im Serum, Plasma oder anderen Körperflüssigkeiten eingesetzt wird. Der Nachweis solcher Moleküle erfolgt auf Basis der Methode der Immunfluoreszenz, unter Verwendung spezifischer Antikörper und entsprechender Kalibratoren. Der Ablauf der verschiedenen Reaktionsschritte erfolgt automatisch. Basierend auf den Messergebnissen für die Kalibratoren wird dann die Konzentration des Analyten in den zu untersuchenden Patientenproben quantitativ bestimmt.

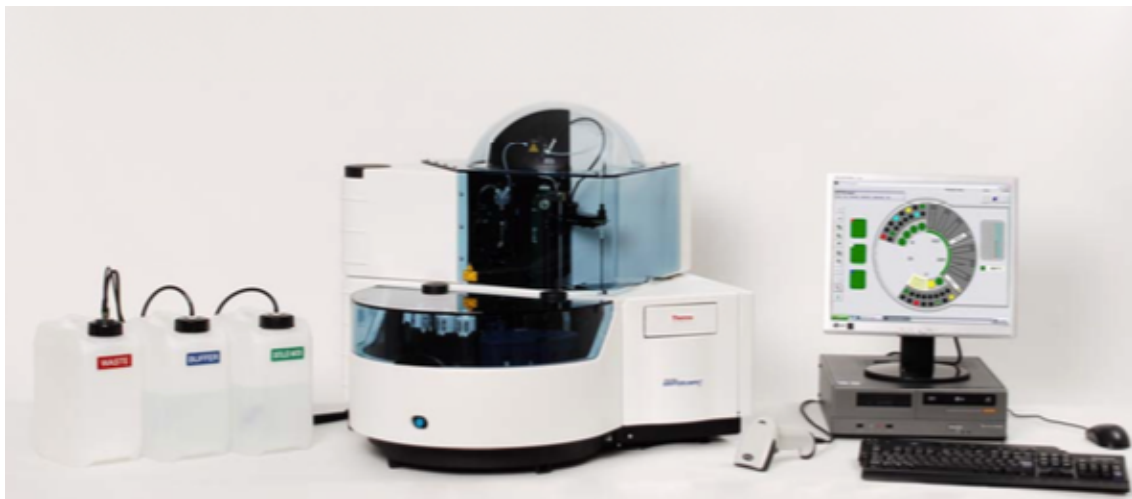


Abbildung 7: Das Gerät Brahms Kryptor Compact Plus; über USB-Anschluss mit externem Computer zur Programmierung und Auswertung verbunden (BRAHMS GmbH 2011).

Das von BRAHMS angewandte Messprinzip wird als TRACE™-Technologie (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission) bezeichnet. Ist der zu bestimmende Analyt im Untersuchungsmaterial vorhanden, bilden sich Immunkomplexe, die, basierend auf der verwendeten Markierung des Komplexes, Signale mit Zeitverzögerung aussenden.

Der Immunkomplex besteht aus dem in der Probe zu bestimmenden Analyt und zwei an ihn bindenden Antikörpern. Es handelt sich folglich um eine Antigen-Antikörper-Reaktion nach dem sogenannten Sandwich-Prinzip (siehe **Abbildung 8**).

Die Antikörper sind entweder mit einem Donator (Europium-Kryptat) oder einem Akzeptor (XL 665-oder XL-Konjugat) konjugiert. Wird die Probe mit einem Stickstofflaser bei 337 nm Wellenlänge angeregt, kommt es im Immunkomplex aufgrund räumlicher Nähe und Übereinstimmung von Emissions-und Absorptionsspektrum zu einem Ener-

gietranfer von dem Donator auf den Akzeptor: Die Energie des vom Donator ausgehenden, langanhaltenden Fluoreszenzsignals (620 nm) wird vom Akzeptor empfangen und intensiviert. Dadurch kann ein langlebiges Signal von 707 nm (XL-Konjugat) bzw. 665 nm (XL 665-Konjugat) vom Akzeptor emittiert werden. Das Signal ist proportional zur Konzentration der gesuchten Substanz und wird in μ -Sekunden gemessen.

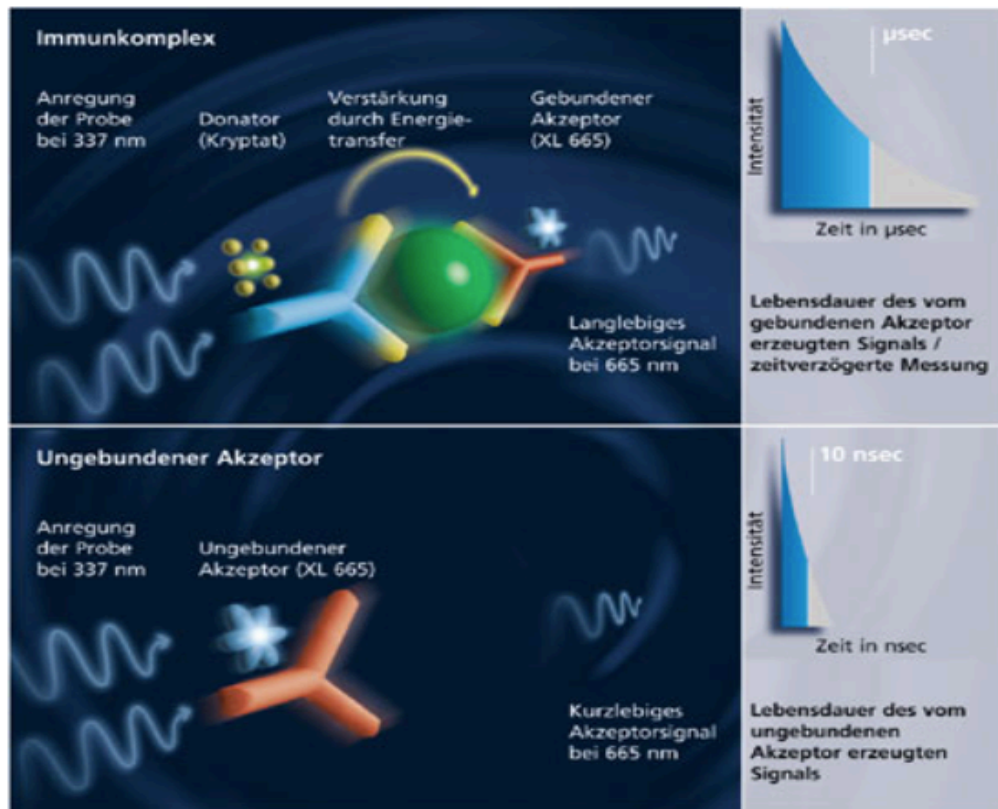


Abbildung 8: Prinzip der TRACE- Technologie. Fluoreszenzsignale bei Immunkomplexbildung (oberer Teil) und im ungebundenen Zustand. Erläuterungen im Text (BRAHMS GmbH 2011).

Im ungebundenen Zustand sind die Fluoreszenzsignale voneinander dissoziiert: Während der Donator hier ein langlebiges Signal bei 620 nm erzeugt, sendet der Akzeptor ein nur kurzlebiges Signal von 707 nm bzw. 665 nm aus. Eine zeitverzögerte Fluoreszenzmessung und eine geeignete spektrale Selektion erlauben die Unterscheidung von freien und gebundenen Molekülen. Unspezifische Signale und mediumbezogene Störeinflüsse können so sicher eliminiert werden (BRAHMS GmbH 2011).

Testprotokoll

Assay Charakteristika:

Die untere Nachweisgrenze und funktionelle Essay-Sensitivität der jeweiligen Analyten zeigt **Tabelle 4**.

Analyt	Untere Nachweisgrenze	Funktionelle Sensitivität (Inter-Assay Präzision 20% VK)
PCT	0,02 µg/l	<0,06 µg/l
Copeptin	4,8 pmol/l	<12pmol/l
MRproANP	2,1 pmol/l	<10 pmol/l
PIGF	3,6 pg/mL	<6,7 pg/mL
PAPP-A	0,0004 IU/l	0,01 IU/l

Tabelle 4: KRYPTOR; untere Nachweisgrenze und funktionelle Sensitivität der Analyten.

Testdurchführung:

9 ml Blut wurde von jeder Patientin im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge im ersten Trimenon mittels Venenpunktion abgenommen, in einer S-Monovette (Sarstedt AG und Co.) bei 4°C gelagert und noch am selben Tag innerhalb von vier Stunden weiterverarbeitet, um Zellyseprozesse zu vermeiden.

Eine Blutfraktionierung wurde durch eine 10-minütige Zentrifugation bei 2500xg durchgeführt. Im Anschluss wurden 3-4 ml der aus Serum bestehenden oberen Phase abpipettiert und davon ca. 200 µl zur Bestimmung von PAPP-A und β -hCG verwendet. Anschließend wurde der Restbestand von mindestens 500 µl Serum pro Patientin bei -80°C cryokonserviert, um die Möglichkeit einer nachträglichen biochemischen Analyse zu garantieren.

Für unsere Studie wurden die Serumproben der Patientinnen in vier Sätzen mit je 30 Seren und einem Satz mit 15 Seren unterteilt. Pro Tag wurden an je einem Satz die Bestimmungen aller fünf Biomarker (PCT, Copeptin, MRproANP und PIGF) vorgenommen, sodass alle Messungen innerhalb von fünf Tagen abgeschlossen werden konnten.

Zur Bestimmung der oben genannten Biomarker mussten die Patientenproben langsam aufgetaut werden. Hierfür wurden die Proben eines Satzes über Nacht von -80°C auf -40°C erwärmt und am nächsten morgen im Kühlschrank für zwei Stunden bei +4°C vollständig aufgetaut. Folgende Serummengen wurden für die Bestimmungen mit dem BRAHMS Kryptor compact plus benötigt:

Totvolumen	150 µl
Procalcitonin	50 µl
Copeptin	50 µl
MRproANP	14 µl
PIGF	70 µl

Nach Abschluss des Auftau-Prozesses wurde daher aus jeder Probe großzügig 400 µl Material ab pipettiert und in ein Probengefäß umgefüllt. Nach Einscannen der Proben-spezifischen Barcodes zur Identifizierung der Patientinnen wurden die Probengefäße in das Gerät gestellt.

Daraufhin führte der Kryptor alle weiteren Schritte automatisch durch: Die Konjugate der entsprechenden Testkits und das Probenmaterial wurden von der Pipettier-Einheit des Systems angesaugt und in die vorgesehene Kavität der Reaktionsplatte dispen-siert. Anschließend erfolgte die Inkubation der Reaktionskomponenten. Die Inkubati-onsdauer betrug, in Abhängigkeit vom verwendeten Reagenz, zwischen 14 und 29 Minuten.

Die oben erläuterten Fluoreszenzsignale wurden durch Anregung der Probe mit einer unsichtbaren Laserstrahlung erzeugt und regelmäßig gemessen. Probenkonzentratio-nen oberhalb des direkten Messbereiches wurden während der ersten Minuten der Inkubation identifiziert, verdünnt und erneut untersucht. Nach der Signalanalyse durch die Leseinheit des Reading Modules verglich die Software die Daten mit der gespei-cherten Standardkurve.

Alle Ergebnisse eines Probensatzes lagen in ca. zwei Stunden vor. Die ermittelten Konzentrationen der nachzuweisenden Substanzen wurden in eine festgelegte Maß-einheit übersetzt und konnten über eine Ergebnisliste der Software aufgerufen werden.

Analyt	Inkubationszeit	Konzentrationsangabe in
PCT	19 min	µg/L
Copeptin	14 min	pmol/L
MRproANP	14 min	pmol/L
PIGF	29 min	pg/mL

Tabelle 5: KRYPTOR; Inkubationszeiten und Konzentrationsangabe der jeweiligen Analy-te.

Kalibrierung:

Mit jedem Reagenzienkit-Lot wurde am ersten Tag vor Beginn der Messungen eine Kalibration der Methoden durchgeführt. Der Inhalt der Kalibratorfläschchen wurde, falls nötig, mit dem auf dem Etikett angegebenen Volumen an destilliertem Wasser rekonstituiert, anschließend vorsichtig geschwenkt und zur vollständigen Lösung des Lyophilisats 20 Minuten stehen gelassen. Daraufhin konnte die Kalibration am Gerät gestartet werden. Eine Rekalibrierung erfolgte in regelmäßigen Zeitabständen automatisch vom BRAHMS Kryptor compact plus, um die auf der Software gespeicherten Standardkurve neu anzupassen.

Kontrollen:

Es galt darüber hinaus, täglich vor und nach der Bestimmung eines Probensatzes Kontrollen für die jeweiligen Reagenzienkits durchzuführen. Hierfür wurde das Material der Kontrollröhrchen mit einem bestimmten Volumen an destilliertem Wasser vermengt, anschließend sanft geschwenkt und für 20 Minuten zur vollständigen Lyse stehen gelassen. Die Kontrollröhrchen wurden dann vom Kryptor innerhalb von 40 Minuten in gleicher Weise wie die Probengefäße bearbeitet. Die Messung von Kontrollproben gewährleistet die Qualität der erhaltenen Ergebnisse der Assayproben. Da die Kontrollwerte sämtlicher Durchläufe akzeptiert wurden, konnten auch die Werte der Patientenproben als valide betrachtet werden.

2.3.3 Statistische Methoden

Für unsere Studie haben wir Daten aus Fällen und Kontrollen erhoben. Es galt diese mithilfe statistischer Analyseverfahren zu vergleichen, um valide Aussagen über die Bedeutsamkeit der Biomarker PAPP-A, PIGF, Copeptin, MR-proANP und PCT für die Vorhersage von PE treffen zu können. Eine Unterteilung der Fallgruppe in eine EO-PE und eine LO-PE Gruppe wurde zusätzlich vorgenommen.

Um die statistischen Methoden auf unsere Daten anwenden zu können, mussten sie zuerst einer Gauß'sche Normalverteilung angenähert werden. Hierfür wurden die gemessenen Konzentrationen von PAPP-A, PIGF, Copeptin, MR-proANP und PCT logarithmisch transformiert. Die zuerst stark positiv verzerrten Werte konnten sich damit einer Normalverteilung annähern.

Daraufhin galt es zu erörtern, in welchem Zusammenhang die mütterlichen und fetalen Faktoren mit den gemessenen Serummarkerkonzentrationen stehen. Hierfür wurde die

multiple lineare Regression angewandt. Es sollten unter den mütterlichen Eigenschaften und fetalen SSL mittels der Regressionsgleichung die signifikanten Prädiktoren für log PIGF, log Copeptin, log MR-proANP und log PCT in der Kontrollgruppe festgestellt werden.

Die Bestimmung der signifikanten unabhängigen Variablen ermöglichte im Anschluss eine Adjustierung der Gruppenunterschiede durch die Darstellung als ein Vielfaches des erwarteten Medians der Kontrollgruppe (Multiple of the median, ([MoM])).

Die grafische Darstellung der Streuungs- und Lagemaße von PIGF [MoM], Copeptin [MoM], MR-proANP [MoM] und PCT [MoM] erfolgte für jede Untergruppe (EO-PE, LO-PE, Kontrollen) als Box-Whiskers-Plots. Für die Testung der Gruppenunterschiede wendeten wir den Mann-Whitney-U-Test an.

Die Umwandlung der PAPP-A Werte in MoM erfolgte auf Basis des Algorithmus der Fetal Medicine Foundation unter Berücksichtigung des Gestationsalters, des mütterlichen Alters, der Ethnizität, des BMIs, der Parität, der Art der Konzeption und bereits stattgehabter PE in vorherigen Schwangerschaften (Akolekar et al. 2013). Weitere Regressionsgleichungen wurden aufgestellt, um die Art der Zusammenhänge von log PIGF [MoM], log Copeptin [MoM], log MRproANP [MoM], log PCT [MoM], log PAPP-A [MoM] und dem jeweiligen Gestationsalter zum Geburtszeitpunkt zu beschreiben, sowie die Signifikanz, anhand der Gleichung aus den Messwerten den Geburtszeitpunkt zu prognostizieren, zu ermitteln.

Durch Anwendung logistischer Regressionsverfahren kann das Chancenverhältnis für das Auftreten eines bestimmten Endereignisses (PE ja/nein) in Abhängigkeit einer oder mehrerer Einflussgrößen für jeden Einzelfall geschätzt werden.

Das Regressionsmodell identifizierte hierbei diejenigen der erklärenden Variablen unter den mütterlichen Eigenschaften, log PIGF [MoM], log Copeptin [MoM], log MRProANP [MoM], log PCT [MoM], und log PAPP-A [MoM], die für die Vorhersage von PE einen signifikanten Einfluss haben.

3 Ergebnisse

Alle mütterlichen Eigenschaften unseres Patientenkollektivs werden in **Tabelle 6** zusammengefasst.

Mütterliche Eigenschaften	Kontrollen (n=100)	EO-PE (n=11)	LO-PE (n=24)
Maternales Alter (Jahre, Median (Spannweite))	32.74 (20- 45)	31.27 (20-40)	33.63 (23- 44)
Gewicht (kg, Median (Spannweite))	67.21 (43-146)	69.55 (49-94) †	86.42 (58-133)*
SSL (mm, Median (Spannweite))	63.49 (46.8-84)	64.81 (46.2-82)	63 (44-80.4)
Ethnizität (n (%))			
Kaukasisch	88 (88)	11 (100)	23 (95.9)
Afro-Karibisch	2 (2)	-	1 (4.1)
Süd-Asiatisch	4 (4)	-	-
Ost-Asiatisch	5 (5)	-	-
Gemischt	1 (1)	-	-
Parität (n (%))			
Nullipara	49 (49)	7 (63.6) †	15 (62.5) †
Para–ohne vorheriger PE	51 (51)	2 (18.2)	3 (12.5)
Para–mit vorheriger PE	-	2 (18.2)*	6 (25)*
Nikotinkonsum	11 (11)	3 (27.3) †	3 (12.3)
Positive Familienanamnese für PE	1 (1)	-	-
Konzeptionsmodus (n (%))			
Spontan	92 (92)	11 (100)	21 (87.7)
Ovulationsmedikamente	2 (2)	-	1 (4.1)
IVF	6 (6)	-	2 (8.2)
Gestationsalter zur Geburt (Wochen, Median (Spannweite))	39.26 (35.7-41.7)	31 (17.4-40.6)*	37.14 (34.4-40.4) †
Geburtsgewicht (g, Median, (Spannweite))	3410.7 (2630-4510)	1115.5 (300-2265)*	3009.8 (2080-3780) †
Med. Vorgeschichte (n (%))			
Keine	79 (79)	9 (81.8)	13 (54.2)
Arterielle Hypertonie	-	-	4 (16.4)*
Diabetes Mellitus	-	1 (9.1) †	6 (24.6)*
Antiphospholipid Syndrom	1 (1)	1 (9.1)	-
Thalassämie	2 (2)	-	1 (4.1)
Epilepsie	2 (2)	-	-

Tabelle 6: Mütterliche Eigenschaften des Patientenkollektivs.

Vergleich mit unbeeinträchtigter Gruppe: * $p < 0.0001$. † $p < 0.05$.

Kontrollgruppe:

Unter den aufgeführten mütterlichen Eigenschaften (**siehe Tabelle 6**) wurden in der Kontrollgruppe für jeden Biomarker die signifikanten Prädiktoren für eine individuelle Vorhersage definiert (**Tabelle 7**).

Für die Vorhersage von log Copeptin ließen sich die Einflussvariablen Ethnizität, Nikotinkonsum und Konzeptionsmodus als signifikante Prädiktoren feststellen ($p = 0,005$). Hingegen stellten für die Vorhersage von log MR-proANP das mütterliche Alter und die Parität signifikante Prädiktoren dar ($p < 0,0001$). Rauchen und der mütterliche BMI wurden als signifikante Einflussgrößen für log PCT erkannt ($p = 0,001$). In der Kontrollgruppe offenbarten sich die fetalen SSL, das mütterliche Alter, Rauchen und die Ethnizität als signifikante prädiktive Variablen für log PIGF ($p < 0,0001$).

Biomarker	Prädiktoren
Copeptin	Ethnizität, Nikotinkonsum, Konzeptionsmodus
MR-proANP	Mütterliches Alter, Parität
PCT	Mütterlicher BMI, Nikotinkonsum
PIGF	Mütterliches Alter, SSL, Ethnizität, Nikotinkonsum

Tabelle 7: Die signifikanten Prädiktoren für jeden Biomarker ((log Copeptin $p=0,005$. log Mr-proANP $p<0,0001$. log PCT $p<0,0001$. log PIGF $p<0,0001$).

Die Regressionsfunktionen wurden auf die Werte jeder Patientin angewandt. Dadurch erhielten wir als Ergebnis die damit prognostizierten Konzentrationen für log PIGF, log Copeptin, log MR-proANP und log PCT. Diese theoretischen Angaben waren die unter Berücksichtigung unserer Einflussgrößen zu erwartenden Werte. Die tatsächlich beobachteten Parameterkonzentrationen formulierten wir als ein Vielfaches des Medians (MoM) der durch die Regressionsgleichung ermittelten Werte.

Präeklampsiegruppe:

Die Ergebnisse unserer Stichproben wurden auf Unterschiede zwischen dem Präeklampsiekollektiv (EO-PE und LO-PE) und der Kontrollgruppe (C) untersucht. Die Sig-

nifikanz der Unterschiede im jeweiligen Biomarker wird durch den zugehörigen p-Wert beschrieben.

Die Abbildungen fassen für die drei Gruppen (EO-PE, LO-PE, Kontrollen) den Median, den jeweils obersten und untersten Wert (Spannweite) und die Standardabweichungen (SD) tabellarisch für alle Parameter (sowohl für die Rohwerte als auch für die adjustierten MoM-Werte) zusammen. Eine graphische Darstellung erfolgt durch die Box-Whiskers-Plots.

Abbildung 9 stellt tabellarisch und als Box-Whiskers-Plots die Rohwerte und adjustierten MoM-Werte von Copeptin dar.

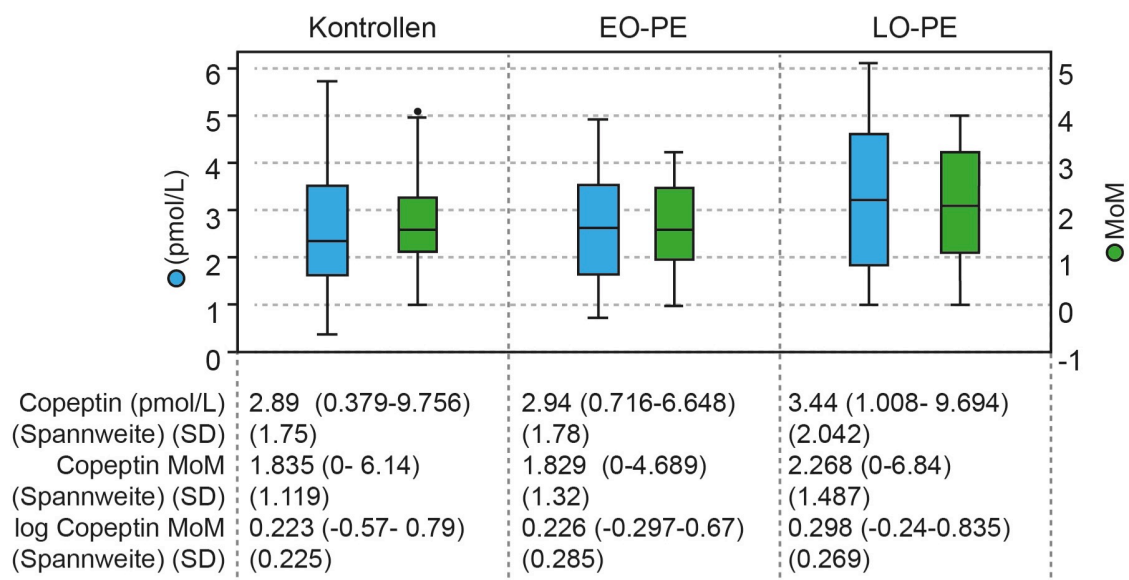


Abbildung 9: Für alle drei Gruppen (Kontrollen (n=100), EO-PE (n=11), LO-PE (n=24)) wurden ermittelt: Median, oberster und unterster Wert und Standardabweichung (SD) für die Rohwerte und adjustierten MoM-Werte von Copeptin. Graphische Darstellung als Box-Whiskers-Plots (Rohwerte blau, MoM-Werte grün).

Für Copeptin ließen sich weder signifikante Unterschiede zwischen dem EO-PE-Kollektiv und der Kontrollgruppe ($p = 0,953$), noch dem LO-PE-Kollektiv und der Kontrollgruppe ($p = 0,258$) ermitteln.

In **Abbildung 10** sind die Ergebnisse für MR-proANP aufgeführt.

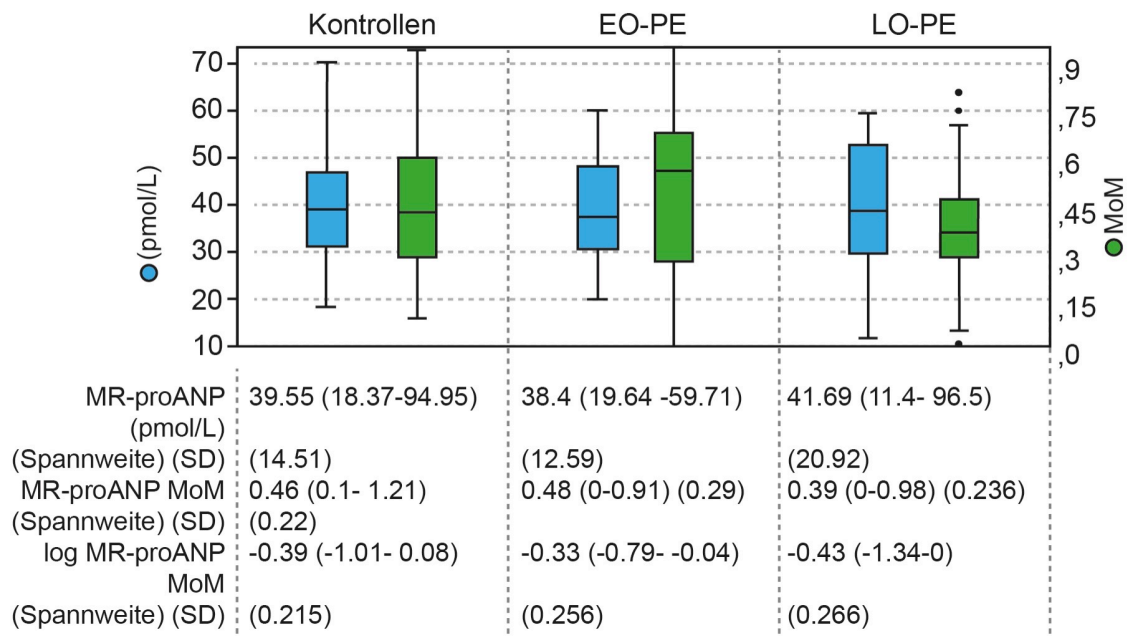


Abbildung 10: Für alle drei Gruppen (Kontrollen (n=100), EO-PE (n=11), LO-PE (n=24)) wurden ermittelt: Median, oberster und unterster Wert und Standardabweichung (SD) für die Rohwerte und adjustierten MoM-Werte von MRproANP. Graphische Darstellung als Box-Whiskers-Plots (Rohwerte blau, MoM-Werte grün).

Für MR-proANP ließen sich keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen feststellen. (EO-PE und C p = 0,541; LO-PE und C p = 0,591).

Nachfolgend zeigt **Abbildung 11** die ermittelten Werte von PCT.

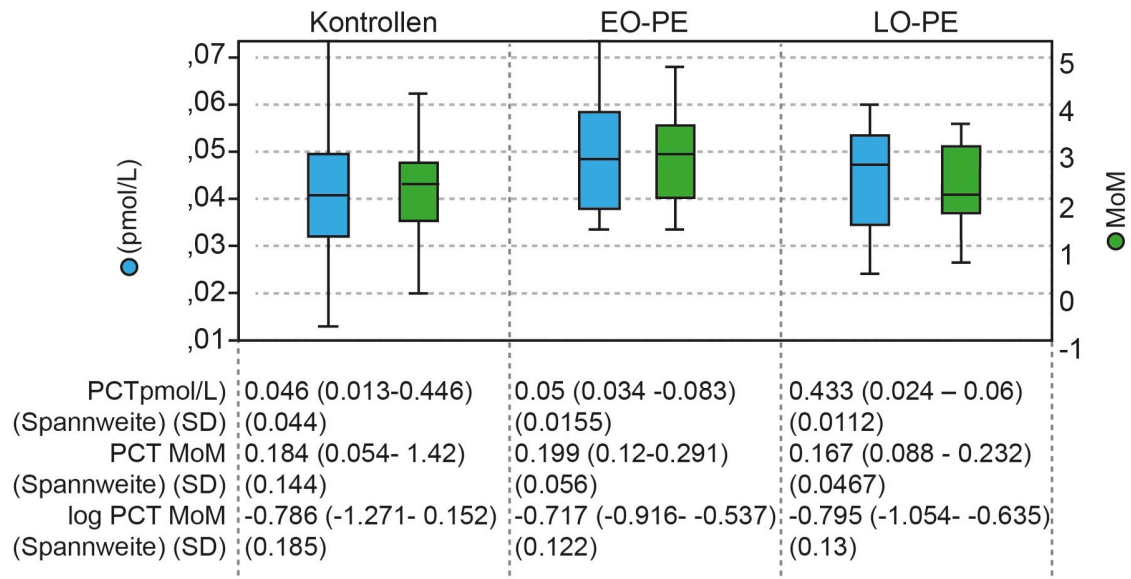


Abbildung 11: Für alle drei Gruppen (Kontrollen (n=100), EO-PE (n=11), LO-PE (n=24)) wurden ermittelt: Median, oberster und unterster Wert und Standardabweichung (SD) für die Rohwerte und adjustierten MoM-Werte von PCT. Graphische Darstellung als Box-Whiskers-Plots (Rohwerte blau, MoM-Werte grün).

Bezüglich PCT waren die Unterschiede in den Gruppen ebenfalls nicht signifikant (EO-PE und C $p = 0,108$; LO-PE und C $p = 0,904$).

Für PAPP-A hingegen ließ sich ein kleiner signifikanter Unterschied zwischen dem PE-Patientenkollektiv und der Kontrollgruppe feststellen (EO-PE und C $p = 0,057$; LO-PE und C $p = 0.069$).

Abbildung 12 fasst für die drei Gruppen (EO-PE, LO-PE, Kontrollen) den jeweils obersten und untersten Wert (Spannweite), die Medianwerte und Standardabweichungen (SD) für alle PAPP-A Werte (sowohl für die Rohwerte als auch für die adjustierten MoM-Werte) zusammen.

	Kontrollen	EO-PE	LO-PE
PAPP-A (pmol/L)	4444.81 (663.6-	2873.25 (316.68-	2647.71 (480.59-
(Spannweite) (SD)	20100) (2763.64)	4997) (1411.38)	9538) (1905.35)
PAPP-A MoM	1.276 (0.15-4.11)	0.85 (0.121-1.634)	1.007 (0.18-2.92)
(Spannweite) (SD)	(0.719)	(0.446)	(0.61)
log PAPP-A MoM	0.038 (-0.82-0.61)	-0.15 (-0.92-0.21)	-0.073 (-0.74-0.47)
(Spannweite) (SD)	(0.251)	(0.318)	(0.274)

Abbildung 12: Für alle drei Gruppen (Kontrollen (n=100), EO-PE (n=11), LO-PE (n=24)) wurden ermittelt: Median, oberster und unterster Wert und Standardabweichung (SD) für die Rohwerte und adjustierten MoM-Werte von PAPP-A.

Eine signifikante Differenz ließ sich für den Parameter PIGF nachweisen (EO-PE und C p = 0,002; LO-PE und C p = 0,036).

Abbildung 13 zeigt die zu PIGF zugehörigen Box-Whiskers-Plots.

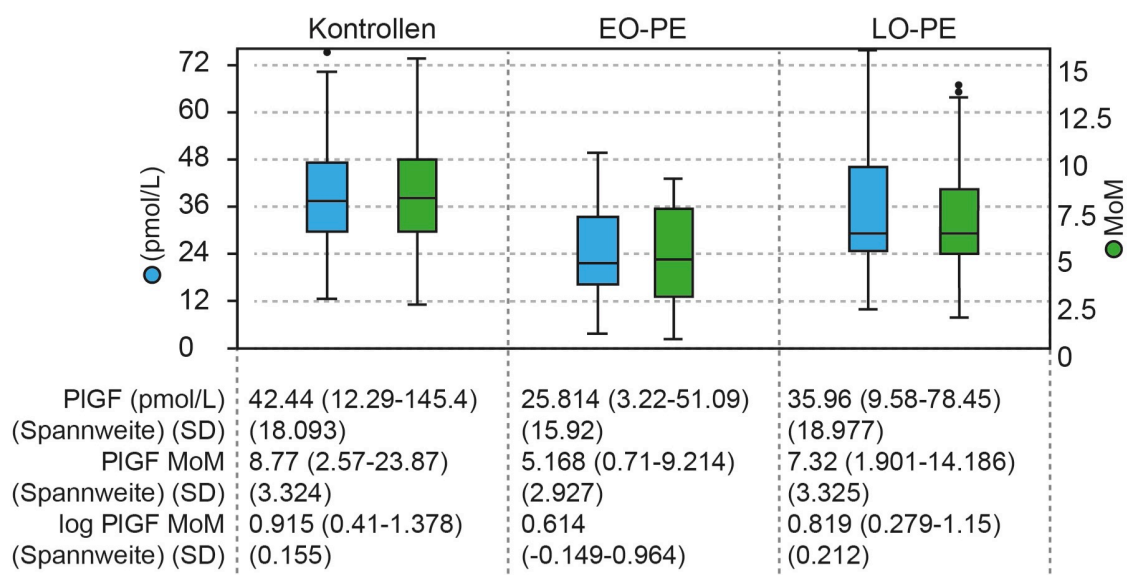


Abbildung 13: Für alle drei Gruppen (Kontrollen (n=100), EO-PE (n=11), LO-PE (n=24)) wurden ermittelt: Median, oberster und unterster Wert und Standardabweichung (SD) für die Rohwerte und adjustierten MoM-Werte von PIGF. Graphische Darstellung als Box-Whiskers-Plots (Rohwerte blau, MoM-Werte grün).

Die Gegenüberstellung von jeweils zwei Biomarkern, bzw. die eines Biomarkers und der Einflussgröße „Gestationsalter zum Geburtszeitpunkt“ ließ auf keine signifikanten Zusammenhänge in der Kontrollgruppe schließen.

Sowohl in der EO-PE Gruppe, als auch in der LO-PE Gruppe waren im Vergleich zur Kontrollgruppe die Werte für PIGF und PAPP-A erniedrigt. Es konnten für Copeptin, MR-proANP und PCT erhöhte Werte in den PE-Gruppen festgestellt werden, allerdings in einem nicht signifikanten Ausmaß.

Für die Präeklampsiegruppe ließen sich signifikante Zusammenhänge zwischen log Copeptin [MoM] und log PAPP-A [MoM] ($p = 0,005$), log Copeptin [MoM] und log PIGF [MoM] ($p = 0,020$); log PIGF [MoM] and log PAPP-A MoM ($p = 0,005$) beschreiben.

Mittels der Marker PAPP-A, Copeptin und MRproANP und PCT ließ sich keine signifikante Vorhersage für die Entstehung einer PE treffen: PAPP-A ($p = 0,947$), Copeptin ($p = 0,186$), MR-proANP ($p = 0,386$) und PCT ($p = 0,908$).

Durch Anwendung der logistischen Regression konnte jedoch gezeigt werden, dass sich mittels der mütterlichen Eigenschaften „bekannte arterielle Hypertonie“, „PE in der Vorgeschichte“ und „positive Raucheranamnese“, sowie dem Biomarker PIGF eine Prognose für die Entwicklung einer PE herleiten lässt ($p < 0,0001$).

4 Diskussion

In dieser Arbeit untersuchten wir in einer Fall-Kontroll-Studie die maternale Serumkonzentrationen von Copeptin, midregionalem Pro-ANP (MRproANP) und Procalcitonin (PCT) in der 11.-13. Schwangerschaftswoche auf ihre potentielle Bedeutung für die Vorhersage von PE.

4.1 Auswahl der Biomarker, die publizierten Ergebnisse zur klinischen Korrelation und Diskussion unserer Studienergebnisse

In der Forschung nach Präeklampsie-assoziierten Serummarkern ist bislang die Untersuchung auf plazentare Faktoren am erfolgversprechendsten. So ist der potentielle Nutzen von PAPP-A, PIGF und sFlt-1 zur Vorhersage der Erkrankung bereits durch mehrere Studien belegt worden (Pilalis et al. 2007, Verloren et al. 2012).

Einschränkend muss aber klargestellt werden, dass die Ergebnisse der Prädiktion mittels dieser Biomarker weitaus besser bei der frühen als bei der späten PE sind (Akolekar et al. 2011).

Die Überprüfung der nichtplazentaren Biomarker PCT, MRproANP und Copeptin auf ein mögliches Vorhersagepotential entsprang der Idee, vermehrt die körperweiten Pathomechanismen des mütterlichen Organismus jenseits des plazentaren Ursprungs des Syndroms zu berücksichtigen.

Mit unserer Studie wollen wir der Frage nachgehen, ob man mit dem ausgewählten Biomarker Panel neben der Early-Onset auch die Late-Onset PE bereits im ersten Trimenon besser voraussagen kann.

4.1.1 PCT

Procalcitonin ist ein Prohormon, das vorwiegend in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet und proteolytisch in das aktive Hormon Calcitonin umgewandelt wird. PCT ist ein sehr spezifischer labordiagnostischer Entzündungsparameter, insbesondere für bakterielle Infektionen (Schneider, Lam 2007). Der Anstieg von Procalcitonin im Blut als Reaktion auf eine Infektion erfolgt bereits wenige Stunden nach bakterieller Besiedlung. Die erreichten Spiegel können sowohl Auskunft über den Schweregrad, als auch über

den Verlauf des entzündlichen Geschehens geben. Der pathophysiologische Hintergrund für die gesteigerte Synthese von PCT ist noch nicht eindeutig verstanden. Zwar sieht man einen deutlichen Zusammenhang zwischen infektiöser Ursache und Höhe der PCT-Spiegel, allerdings lassen sich auch erhöhte Werte bei nicht-infektiösen inflammatorischen Zuständen finden, wie zum Beispiel bei SIRS. Dem zugrunde liegend schreibt man PCT eine Cytokin-ähnliche Funktion zu, die bei entzündlicher Aktivität wirksam wird (Dandona et al. 1994).

Für die Entstehung von PE macht man unter anderem inflammatorische Prozesse verantwortlich, die, von placentaren Störungen herrührend, auf das gesamte Organsystem übergreifen können (Borzychowski et al. 2006). Eine bedeutsame Mehrproduktion an Sauerstoffradikalen und Entzündungsmediatoren gegenüber einer normalen Schwangerschaft, sowie eine abnorme Aktivierung von Gerinnungskaskaden kennzeichnen als pathologische Zustände diese hypertensive Erkrankung (Benedetto et al. 2010, Roberts, Hubel 2004).

Ein erhöhter PCT-Wert könnte, so mutmaßen wir und andere Autoren, die maternal gesteigerte Immunantwort auf eine geschädigte Plazenta, kennzeichnen (Kucukgoz Gulec et al. 2012).

PCT erweist sich im klinischen Alltag als wertvoller Serummarker. Seine labordiagnostische Relevanz während der Schwangerschaft ist allerdings noch wenig erforscht (Torbe 2007). Ein Zusammenhang von PCT und PE wurde bisweilen in drei Studien beschrieben (Montagnana et al. 2008, Can et al. 2011, Kucukgoz Gulec et al. 2012). In allen Fällen ist ein Serum-PCT Anstieg bei präeklampsischen Patientinnen festzustellen. Montagnana *et al.* und Can *et al.* konnten dies insbesondere bei Patientinnen mit schwerer PE im dritten Trimenon nachweisen. In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen zeigte sich auch bei Gulec *et al.* eine signifikante Korrelation zwischen PCT-Spiegel und PE-Schweregrad, sowie zwischen PCT-Spiegel und mittlerem arteriellen Blutdruck.

Analog zu diesen Studien stellten auch wir Serum-PCT Konzentrationen PE-erkrankter Patientinnen denen gesunder Probandinnen gegenüber. Allerdings untersuchten wir die bereits im ersten Trimenon abgenommenen Seren mit der Intention, in dem PE-Kollektiv bereits vor klinischer Manifestation suspekte Befunde zu identifizieren.

Die in unserem Fall fehlende statistische Signifikanz lässt sich vermutlich auf den Zeitpunkt der Blutabnahme zwischen der 11(+0) und 13(+6) SSW zurückführen: Hier zeig-

te noch keine Patientin des PE-Kollektivs das klinische Bild einer PE. Die zitierten Arbeiten hingegen analysierten Seren schwangerer Patientinnen im dritten Trimenon bei bereits bestehender PE.

Unsere Forschung verfolgte die Hypothese, PCT als zukünftigen Screening-Marker im ersten Trimenon sinnvoll nutzen zu können, was sich jedoch nicht bestätigte. Dies lässt vermuten, dass die PCT-Sekretion erst zu einem späteren Zeitpunkt bei beginnender PE-Symptomatik signifikant zunimmt. PCT mag sich vermutlich eher als zusätzliches Diagnosekriterium bei Verdacht auf eine PE, sowie für eine Schweregradeinschätzung der Erkrankung eignen, als für ein Screening auf PE.

4.1.2 MRproANP

Das atriale natriuretische Peptid ANP ist ein vasodilatatorisch und natriuretisch wirksames Hormon, welches den Salz- und Flüssigkeitshaushalt im Körper reguliert. Es kommuniziert im Verbund mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAA-) System zwischen renalem und kardiovaskulärem System und steuert kreislaufwirksam Blutdruck und Diurese (Espinosa et al. 1995, Weidmann et al. 1986). Die Hormonsekretion findet vorwiegend in den myokardialen Zellen der Herzvorhöfe statt und wird bei massiver Druck- und Volumenbelastung verstärkt stimuliert. Klinisch zeigen sich daher die höchsten Serum-ANP-Konzentrationen bei Herzinsuffizienz und Herzvitien, sowie bei arterieller und pulmonaler Hypertonie (Wei et al. 1993, Witthaut 2004).

Das midregionale Pro-ANP (MRproANP) stellt eine Vorstufen-Variante von ANP dar. Es besteht aus den Aminosäuren 53-90 des N-terminalen Pro-ANPs und wird äquimolar zu ANP freigesetzt. Im Vergleich zum reifen Hormon verfügt MRproANP über eine deutlich längere Plasmahalbwertszeit und Stabilität, weshalb es sich als Laborparameter für Routineuntersuchungen besser eignet als das aktive Peptid (Gegenhuber et al. 2006).

Kardiovaskuläre Veränderungen sind als Resultat einer gestörten Plazentation und eines dysfunktionalen Gefäßendothels unvermeidlich mit PE assoziiert.

Auf eine ungenügende Durchblutung und Oxygenierung der Plazenta durch fehlende vasodilatatorische Kapazität des placentaren Gefäßbettes reagiert der mütterliche Organismus systemisch: Die Inkraftsetzung des Renin-Angiotensin-Aldosteron- (RAA-) Systems wird veranlasst. Konsequenz sind eine vermehrte Natrium- und Wasserretention bei gleichzeitig erhöhtem peripheren Widerstand. Durch die volumenfördernde und peripher vasokonstriktive Wirkung von Angiotensin II und Aldosteron kommt es zur

Blutdrucksteigerung als Versuch einer Optimierung der uteroplazentaren Perfusion (Herse et al. 2007, Irani, Xia 2008).

Der in bereits mehreren Studien nachgewiesene Anstieg von ANP bei schwangerschaftsinduziertem Bluthochdruck wird als Gegenregulation auf eine abnorm gesteigerte RAAS-Aktivierung gewertet (Hatjis et al. 1989, Minegishi et al. 1999). Aktuelle Beobachtungen bestätigen erhöhte ANP-Werte bei durch PE verkomplizierten Schwangerschaften (Tihonen et al. 2007, Rafik Hamad et al. 2009, Sugulle et al. 2012, Khalil et al. 2014).

Auch lässt sich der ANP-Anstieg mit einer Blutdruck-bedingten Herzbelastung erklären. Als Antwort auf die Dehnung von Vorhof-und Ventrikelwänden wird das Hormon vermehrt synthetisiert.

PE-assoziierte Veränderungen der Anatomie des mütterlichen Herzens im Sinne einer Erweiterung der linken Kammerwände und Verdickung des Ventrikelseptums wurden von Yuan et al. beschrieben (Yuan et al. 2006). Mithilfe des zweidimensionalen Ultraschalls und der Dopplersonographie kann die Dynamik der kardialen Funktion im Verlauf der Schwangerschaft beobachtet werden. In mehreren Langzeitstudien wurde bereits für die präklinische Phase von PE ein hyperdynamischer Zustand mit hohem Herzzeitvolumen bei gleichzeitig geringem Widerstand festgestellt. Mit Fortschreiten der Erkrankung verändert sich dieses hämodynamische Profil. Die Pumpleistung des Herzens nimmt kontinuierlich ab, während der periphere Widerstand zunimmt (Easterling et al. 1990, Bosio et al. 1999). Eine Studie dokumentierte unter Verwendung sonographischer Verfahren die mütterliche Herzleistung zwischen der 11(+0) und 13(+6) SSW. Die Frauen, die im späteren Verlauf der Schwangerschaft an PE erkrankten, wiesen schon zu diesem Zeitpunkt Auffälligkeiten in Herzzeitvolumen und Pumpleistung auf, die dem oben beschriebenen hyperdynamischen Zustand entsprechen. Im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe war der kardiale Output der betroffenen Mütter mit einer Detektionsrate von 43,4% bei einer Falsch-Positiv-Rate von 10% signifikant erhöht (De Paco et al. 2008).

Die Mehrbelastung des Herzens bei PE lässt sich demzufolge sonographisch bereits vor Ausbruch der Erkrankung feststellen.

Unsere Studie zielte darauf ab, eben diese kardiale Beteiligung im maternalen Serum im ersten Trimenon durch Bestimmung dieses Markers nachzuweisen. Da ein ANP-Anstieg mit einer kardiovaskulären Belastung korreliert, stellten wir die Hypothese auf, mittels MRproANP im Serum Rückschlüsse auf das Risiko einer PE ziehen zu können.

Ein richtungsweisender Anstieg von MRproANP spiegelte sich zwar in den betroffenen Patienten-Serien wieder, allerdings nicht auf einer statistisch signifikanten Ebene. Im Rahmen von weiteren Studien sollte man den beobachteten Anstieg abklären.

Die Synthese von MRproANP korreliert mit der Belastung des Herzens. Die Herzleistung ist bereits präklinisch bei an PE-erkrankten Frauen auffällig, kann aber in der Ausprägung variieren. Es könnte sich lohnen, mithilfe größerer Fallzahlen, sonographischer und labormedizinischer Verfahren zu untersuchen, inwiefern interindividuelle Eigenschaften der Patientinnen und insbesondere der Schweregrad der Erkrankung auf Herzbelastung und MRproANP-Synthese Einfluss nehmen.

Auch wenn sich die Bestimmung der MRproANP-Serumkonzentration als primäres Screening-Instrument für PE nicht eignen sollte, könnte sie hilfreich zur frühzeitigen Risiko-Stratifizierung für die Entwicklung einer schweren Verlaufsform der PE sein.

4.1.3 Copeptin

Copeptin (C-terminales proArgininVasopressin= CTproAVP) entsteht durch die Abspaltung des C-terminalen Endes des Vorläuferproteins von Arginin-Vasopressin (AVP) und ist ein aus 39 Aminosäuren bestehendes Glykopeptid. AVP, auch bekannt als antidiuretisches Hormon (ADH), ist ein wichtiges Bindeglied in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse zur Aufrechterhaltung eines hämodynamischen Gleichgewichtes und stabilen Gefäßtonus. Neben seiner osmoregulatorischen Eigenschaften repräsentiert AVP je nach Konzentration das zurzeit herrschende Stressniveau im Gefäßsystem (Katan et al. 2008): Bei Infektionen, hämorrhagischen Schock oder SIRS wirkt AVP über V1-Rezeptoren vasokonstriktiv und dadurch blutdrucksteigernd. Copeptin zeigt identische Änderungen bei gestörter Hämodynamik und findet daher als stabiler und sensitiver Surrogat-Marker Verwendung in der Zusatzdiagnostik von Diabetes insipidus, sowie der Überwachung von Sepsis und kardiovaskulären Ereignissen (Morgenthaler et al. 2008).

Es lässt sich zudem ein Zusammenhang zwischen Stress-induzierter Copeptin-Aktivität und Insulinresistenz, sowie metabolischem Syndrom feststellen (Saleem et al. 2009). Eine Funktionsstörung des Endothels kann diesen Faktoren zugrunde liegen und scheint, wie oben beschrieben, mit der Pathophysiologie von PE vergesellschaftet zu sein (Rodie et al. 2004).

Eine aktuelle Studie suggeriert eine Relation zwischen Copeptin und der Entstehung von PE: Ein statistisch relevanter Anstieg der Copeptin-Konzentration im Plasma von

Patientinnen mit PE im Vergleich mit gesunden Schwangeren konnte hierbei eruiert werden (Zulfikaroglu et al. 2011). Bei allen Probandinnen wurde das Plasma im 3. Trimenon getestet. Zu diesem Zeitpunkt war die Symptomatik bei der PE-Gruppe bereits manifest. Eine andere Studie konnte im Serum von Schwangeren mit leichter PE erhöhte Copeptin-Konzentrationen während der vaginalen Entbindung nachweisen (Foda, Abdel Aal 2012, Rodie et al. 2004).

Das Ergebnis einer aktuelleren Arbeit bestätigte nicht nur die vermutete Relevanz von Copeptin bei präeklampsischen Schwangeren im 3. Trimenon, sondern zeigte zudem ein signifikant erhöhtes Plasma-Copeptin-Vorkommen bereits ab der 6. SSW mit fortwährender Erhöhung bis zum Ende der Schwangerschaft. In einem Maus-Modell konnten die Forscher darüberhinaus eine mögliche Schlüsselrolle von AVP bzw. Copeptin in der Pathophysiologie von PE identifizieren: Die chronische Gabe von AVP-Infusionen in schwangeren Mäusen rief ein auch für die humane Präeklampsieform phänotypisches Erscheinungsbild in Mutter und Kind hervor. Diese Beobachtungen schenken der neuen Hypothese, AVP eine Rolle als Initiator PE-assoziiierter Pathomechanismen beizumessen, Glauben. Die Autoren spekulieren, dass eine in der Frühschwangerschaft veranlasste Hypersekretion von AVP durch den Hypothalamus den für die Erkrankung verantwortlichen Prozessen, sprich einer endothelialen Dysfunktion, Angiogenesestörung und konsekutivem Inflammationszustand, als Warnsignal vorausgeht (Santillan et al. 2014). **Abbildung 14** stellt diesen hypothetischen Pathogeneseweg schematisch dar.

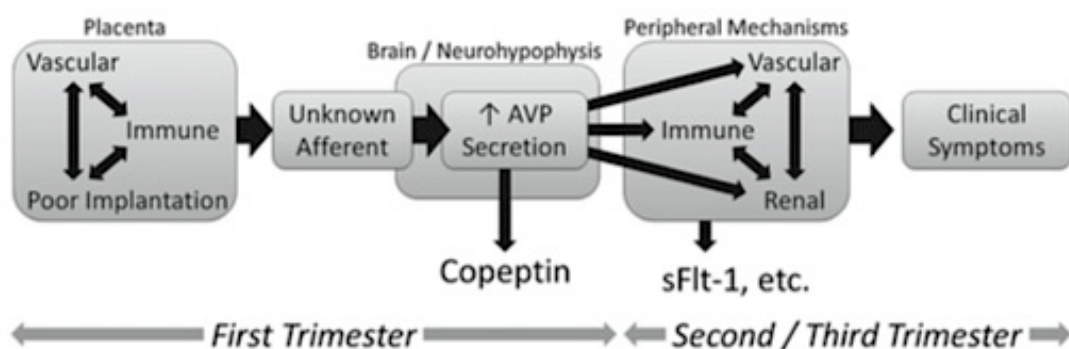


Abbildung 14: Hypothetisches Schema zum zeitlichen Ablauf der Copeptin-Sekretion bei PE. Das Wechselspiel plazentarer Störungen führt im ersten Trimenon über einen unbekannten Mechanismus zu einer Hypersekretion von AVP bzw. Copeptin. Diese stellt den Initiator der bereits bekannten Pathomechanismen und Mediatoren dar, die im weiteren Verlauf zu beobachten sind und letztendlich die klinische Symptomen der PE triggern (Santillan et al. 2014).

Unter der gleichen Annahme, dass schon vor Ausbruch der hypertensiven Erkrankung erhöhte Konzentrationen vorfindbar sein könnten, untersuchten wir Seren schwangerer Frauen im ersten Trimenon auf Copeptin.

Die tatsächlich erhöhten Copeptin-Werte unserer PE-Gruppe waren allerdings nicht von statistischer Signifikanz, sodass eine maßgebliche Rolle von Copeptin als potentieller Früherkennungsparameter von uns nicht nachgewiesen werden konnte. Die fehlende Signifikanz könnte an unserer geringen Fallzahl liegen. Dass im 3. Trimenon, nach Symptomanifestation, das Ausmaß der Copeptin-Konzentrationen in Kohärenz mit Zulfikaroglus Beobachtungen möglicherweise größer gewesen wäre, lässt sich nur spekulieren. Um abschließend zu klären, ob eine Relevanz nur nach Symptombeginn oder auch zu einem früheren Zeitpunkt besteht, sind größere Studien, die den Marker insbesondere im Schwangerschaftsverlauf untersuchen, zu empfehlen.

Auffallend in unserer Studie war das Auftreten starker Korrelationen zwischen Copeptin und PIGF, bzw. Copeptin und PAPP-A in der Präeklampsiegruppe ($p = 0,020$). Die Rolle von PIGF und PAPP-A bei PE ist bekannt. Der Zusammenhang zwischen diesen von der Plazenta sezernierten Molekülen und Copeptin zeigte ausschließlich im PE-, nicht aber im Kontrollkollektiv eine Signifikanz.

Basierend auf diesen Ergebnissen lässt sich die Hypothese aufstellen, dass die Assoziation der Biomarker auf die Pathomechanismen im Rahmen der PE zurückzuführen ist.

Demzufolge lässt sich die oben beschriebene Vergesellschaftung von PE-bedingten Reaktionsmustern der Plazenta (demonstriert durch erniedrigte PIGF und PAPP-A Werte) und Copeptin durchaus vermuten und könnte die Basis für weitere Studien darstellen. Mithilfe einer sequentiellen Bestimmung der Biomarker im Verlauf der Schwangerschaft ließe sich die Beständigkeit des Zusammenhangs studieren und ein denkbares Confounding bei einmaliger Bestimmung ausräumen.

Basierend auf unseren Daten zeigt Copeptin als Biomarker für PE durchaus Potential; intensivere Forschungen diesbezüglich wären wünschenswert.

4.1.4 PIGF

Das PIGF-Protein ist ein spezifischer Marker für die Plazentation. Es ist im Zusammenspiel mit VEGF an der Kontrolle der Angiogenese der Spiralarterien beteiligt. Bei einer normal verlaufenden Schwangerschaft steigt PIGF bis zur ca. 32. SSW an und fällt

dann allmählich bis zur Entbindung wieder ab (Levine et al. 2004). Bei gestörter Plazentation liegt ein Missverhältnis der Angiogenesefaktoren vor. Aufgrund der gesteigerten Bindung an den zirkulierenden Rezeptor sFlt-1 sind die PIGF-Werte bei PE deutlich verringert (Carmeliet, Jain 2011, Maynard et al. 2003). Es ist abzusehen, dass Tests zum Nachweis von PIGF im mütterlichen Serum bei Verdacht auf PE in Zukunft an Bedeutung gewinnen werden: So besitzt PIGF nicht nur eine hohe Sensitivität für eine Diagnose der frühen PE, sondern eignet sich zudem als Prädiktor für das mit dem Schweregrad der Erkrankung assoziierte Fortbestehen der Schwangerschaft. Die Zeit bis zur Entbindung und das eventuelle Risiko einer Frühgeburt stehen im Zusammenhang mit der Größe des Wertes (je geringer der Wert, desto höher das Risiko) (Chappell et al. 2013).

Wir richteten in unserer Studie das Augenmerk auf die prognostische Aussagekraft einzelner Serummarker im ersten Trimenon. Da PIGF auch zu diesem Untersuchungszeitpunkt bereits als Screening-Parameter gut zu funktionieren scheint, bestimmten wir auch bei unseren Patientinnen die Serumkonzentrationen. Zwischen der 11.-13. SSW waren bei den Frauen, die im Verlauf ihrer Schwangerschaft eine PE entwickelten, die PIGF-Werte signifikant erniedrigt. Für die Early-Onset PE war der Unterschied zur Kontrollgruppe dabei deutlicher als für die Late-Onset PE ($p = 0,036$). Diese Ergebnisse stimmen mit denen bedeutender Studien überein (Akolekar et al. 2013, Youssef et al. 2011).

Folglich bekräftigt unsere Studie die Bedeutung von PIGF bereits im ersten Trimenon. Die Überlegung der vorwiegend englischen Arbeitsgruppen, dass reduzierte Mengen an freiem PIGF eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer PE implizieren, lässt sich auch auf unser überwiegend deutsches Patientenkollektiv anwenden.

In unserer PE-Gruppe zeigt die Korrelation von PIGF und PAPP-A bzw. von PIGF und Copeptin Signifikanz ($p = 0,005$, $p = 0,020$).

Diesen Ergebnissen zufolge könnte sich die Überlegung anschließen, PIGF in Kombination mit einem zweiten Biomarker auf einen prädiktiven Nutzen hin genauer zu untersuchen. Dass die zeitgleiche Bestimmung von PAPP-A und PIGF für eine Vorhersage im ersten Trimenon sinnvoll ist, zeigt bisher am besten der FMF London Screening-Algorithmus.

Wie bereits in 4.1.3 beschrieben, suggeriert unser Ergebnis darüber hinaus, dass auch PIGF und Copeptin in Beziehung zueinander stehen. Im PE-Kollektiv korrelieren erhöhte Copeptin-Werte mit erniedrigtem PIGF. Dieser Zusammenhang ist bei den gesunden Schwangeren nicht festzustellen ($p = 0,492$), besteht aber bereits im ersten Schwangerschaftsdrittel der Patientinnen, die im Verlauf eine PE entwickelten ($p = 0,020$). Ob ein Kausalzusammenhang vorliegt und inwiefern die Pathogenese der PE tatsächlich ursächlich ist, kann von uns zu diesem Zeitpunkt nicht ausreichend beantwortet werden. Allerdings könnten an unsere Vermutungen anknüpfende Studien mit größeren Patientenzahlen interessante Resultate ergeben.

Basierend auf den Ergebnissen unserer Studie schlussfolgern wir, dass der PIGF-Test nach wie vor in Verbindung mit anderen anamnestischen, klinischen und biologischen Daten am erfolgversprechendsten ist, schon im 1. Trimenon die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer PE verlässlich beurteilen zu können. In England ist ein solches Screening bisher am besten erprobt (Nicolaidis 2011). Die Performance des FMF-Algorithmus sollte auch umfangreich in anderen Ländern untersucht werden. Beispielsweise wurde seine Effektivität schon für die australische Population nachgewiesen (Park et al. 2013).

4.1.5 PAPP-A

PAPP-A ist ein zinkbindendes Protein und wirkt als Protease für IGFBP-4. IGFBPs binden freies IGF-1 und IGF-2 und inhibieren dadurch deren Interaktion mit Zellmembran-Rezeptoren und die darüber vermittelten Wachstumsprozesse. PAPP-A wiederum inaktiviert IGFBP-4 durch dessen Spaltung. Im Wechselspiel wird so die Aktivität der Wachstumsfaktoren moduliert. Die IGFs spielen eine wesentliche Rolle für die fetale Reifung (Christians, Gruslin 2010). Sie scheinen ebenso bedeutsam für die Regulation der Glucose-Aufnahme der Trophoblastzellen und deren Invasion in die Dezidua zu sein (Irwin et al. 1999, Kniss et al. 1994). Die Serumkonzentrationen von PAPP-A geben folglich Auskunft über die Entwicklung von Plazenta und Fetus. Niedrige Werte können mit ungünstigen Schwangerschaftsverläufen assoziiert sein:

So ist für die Risikoabschätzung von Chromosomenaberrationen die Bestimmung von PAPP-A und freiem β -hCG in Kombination mit der Messung der fetalen Nackentransparenz als effektivste Screening-Methode altbewährt (Spencer et al. 1999). Neu ist die

Berücksichtigung von PAPP-A in der Vorhersage von Präeklampsie (siehe Kapitel 1.4.1).

PAPP-A wurde auch in unseren Patienten-Seren bestimmt. Für beide PE-Gruppen ließen sich erniedrigte Werte feststellen. So ergaben sich im Vergleich zur Kontrollgruppe kleine signifikante Unterschiede (EO-PE und C $p = 0,057$; LO-PE und C $p = 0,069$).

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Beobachtungen der zitierten Autoren (Spencer et al. 2008, Poon et al. 2009); genauso wie die Feststellung, dass die alleinige Bestimmung von Serum-PAPP-A für die Vorhersage von PE nicht sinnvoll ist. In unserer Studie konnte mittels alleiniger Serum-PAPP-A Konzentration keine signifikante Aussage über die Prädiktion einer PE im ersten Trimenon getroffen werden ($p = 0,947$).

Unsere Ergebnisse bestätigen außerdem, dass eine kombinierte Betrachtung von PAPP-A und PIGF bei PE wertvoll ist; die zwei Marker korrelieren signifikant miteinander.

Interessant ist darüber hinaus die in Abschnitt 4.1.3 dargelegte Assoziation von Copeptin und PAPP-A. In der PE-Gruppe zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Copeptin-Spiegeln und erniedrigtem PAPP-A. In der Kontrollgruppe hingegen zeigen sich die Konzentrationen der Marker unabhängig voneinander.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit einer PE die maternalen Serum MoM-Werte von PAPP-A und PIGF im Vergleich zu gesunden, normotensiven Schwangeren bereits im 1. Trimenon signifikant erniedrigt waren. Damit bestätigte unsere Studie die bereits von Akolekar *et al.* beschriebenen Erkenntnisse (Akolekar et al. 2013).

Bei den von uns untersuchten neuen Biomarkern PCT, MRproANP und Copeptin waren die MoM-Werte und unkorrigierten maternalen Median-Werte in der PE-Gruppe erhöht, allerdings ohne ein statistisch signifikantes Level zu erreichen. In der Kontrollgruppe konnte durch eine multiple Regressionsanalyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen log Copeptin, Zigarettenkonsum, Konzeptionsart und ethnischer Herkunft hergestellt werden. Log PCT korreliert mit Zigarettenkonsum und dem BMI der Mutter und log MR-proANP mit dem mütterlichen Alter und der Parität.

Unsere Studie konnte die Signifikanz folgender Faktoren für die Vorhersage von PIGF in der 11. bis 13. SSW bestätigen: Mütterliches Alter, Rauchen, Ethnizität und SSL. Diese Eigenschaften werden auch im „MoM Calculator“ der FMF London zur Darstel-

lung des Patienten-spezifischen Serum-PIGF Wertes in MoM berücksichtigt (The Fetal Medicine Foundation 2008-2014).

4.2 Stellenwert dieser Arbeit in der Suche nach neuen Screening-Möglichkeiten

PE betrifft rund 2% aller Schwangerschaften und trägt durch etwaige Komplikationen und Langzeitauswirkungen maßgeblich zur maternalen und fetalen Morbidität und Mortalität bei (ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics 2002).

Entsprechend ihrer Relevanz findet sie daher in der pränatalmedizinischen Forschung ein erhebliches Maß an Beachtung.

Eine kausale Therapie, mit Ausnahme die der sofortigen Entbindung, steht bisher nicht zur Verfügung. Umso entscheidender ist daher die Erfassung einer Risikoschwangerschaft schon vor Beginn der klinischen Symptomatik. Zahlreiche Studien über mögliche Früherkennungsstrategien finden sich in der Literatur seit mehreren Jahren. Die Herausforderung in der Suche nach einer geeigneten Methode liegt in der Gewährleistung einer zuverlässigen Risikoanalyse zu einem sehr frühen Zeitpunkt.

Den bisher vielversprechendsten Ansatz für ein solches Screening im ersten Trimenon liefert der von der FMF London begründete Algorithmus aus maternaler Anamnese, Blutparametern, Dopplersonographie und Blutdruckmessung. Die Ergebnisse des Tests sind allerdings für die Vorhersage einer Late-Onset Präeklampsie ernüchternd.

Die frühe und späte Form von PE differenziert man anhand des Gestationsalters bei Krankheitsbeginn, das heißt Beginn vor oder nach der 34. SSW. Bisherige Untersuchungen potentiell prognostischer Serummarker zeigten für die Early-Onset PE deutlichere Abweichungen von der Norm als für die Late-Onset PE (Poon et al. 2009, Akolekar et al. 2011). Das stützt die derzeitige Hypothese, dass es sich bei PE um ein heterogenes Störungsbild mit unterschiedlichen Entitäten und verschiedenartigen Biomarkerprofilen handeln könnte (Akolekar et al. 2013, von Dadelszen et al. 2003).

Das Ziel unserer Studie war die Identifikation eines hochsensitiven Biomarkers, insbesondere für die Prädiktion einer LO-PE. Die Studienergebnisse sollten mit denen der bereits bekannten und erprobten Biomarker PIGF und PAPP-A verglichen werden.

Dafür untersuchten wir die Seren aller Probandinnen auf PAPP-A und PlGF. Die Werte der gesunden Kontrollgruppe befanden sich innerhalb des Normbereiches, während die der PE-Gruppe, wie zu erwarten, signifikant erniedrigt ausfielen.

Zusätzlich unterteilten wir die Studienteilnehmerinnen mit PE in eine Early-Onset und eine Late-Onset Gruppe. Sowohl in den EO-, als auch in den LO-Blutseren konnten wir erhöhte Werte von Copeptin, MRproANP und PCT nachweisen (siehe **Tabelle 7**).

Diese Ergebnisse zeigten keine statistische Signifikanz. Ein Grund dafür mag die begrenzte Anzahl an Patientinnen mit PE im Vergleich zu denen mit normalen Schwangerschaftsverläufen sein. Darüber hinaus verwendeten wir ausschließlich Seren, die im ersten Trimenon abgenommen wurden. Jüngste Publikationen zeigen allerdings in der Suche nach prädiktiven Markern für die späte PE eher eine Bewegung in Richtung des zweiten und dritten Trimenons (Park et al. 2014, Nucci et al. 2014).

Eine Limitation der Studie besteht in erster Linie in der Größe unseres Patientenkollektives mit N=135, die für eine Fall-Kontroll-Studie recht klein war. Weitere Limitationen sind zu nennen: Die mütterlichen Serumproben waren im Mittel über einen Zeitraum von 5 Jahren eingefroren. Doppler-Messungen der uterinen Arterien und Blutdruckangaben wurden in die statistischen Berechnungen aufgrund fehlender Informationen nicht mit einbezogen. Da entzündliche Systemerkrankungen ursächlich für einen PCT-Anstieg sein können, wurden alle Patientinnen mit einer Infektion aus der Studie ausgeschlossen. Obwohl bisher im Bezug auf Copeptin wesentliche Studienergebnisse für Plasmakonzentrationen beschrieben worden sind, untersuchten wir nur Blutseren, da keine Plasma-Proben zur Verfügung standen.

Eine Stärke unserer Studie besteht in dem von uns angewandten Nachweisverfahren, dem Immunoassay. Die Copeptin- und MRproANP-Assays ermöglichen die Bestimmung von Vorläuferfragmenten, die äquimolar zu den reifen Hormonen AVP bzw. ANP in den Blutkreislauf abgegeben werden, aber deren Mengen dank höherer Stabilität und längerer Halbwertszeit besser detektierbar sind.

Zusammenfassend konnten wir für die von uns neu erprobten Marker Copeptin, MRproANP und PCT trotz auffallend hoher Serumkonzentrationen im Zielkollektiv keinen signifikanten Bezug zu PE herstellen. Damit erwiesen sie sich nicht als wirksame Screening-Parameter im ersten Trimenon. Es sind weitere Studien mit größeren Patientenzahlen von Nöten, um die Eignung dieser Biomarker eingehender zu überprüfen.

4.3 Abschließende Betrachtung zum Screening mittels mütterlicher Serummarker

Der Gedanke, nach PE-Parametern im mütterlichen Blut zu suchen ist vielversprechend. Eine Analyse von Serum-und Plasmaprodukten ist zeit-und kosteneffektiv, die Labormethode gut verfügbar und die Ergebnisse durch die automatisch generierten Zahlenwerte und ermittelten Cutoff-Werte einfach objektiverbar. Da sich die PE pathophysiologisch mit der Entwicklung einer Plazentainsuffizienz erklären lässt und die Plazenta als zentrale Nahtstelle zwischen fetalem und mütterlichen Gefäßsystem fungiert, ist anzunehmen, dass sich etwaige Krankheitsprozesse in Form von fetalen und maternalen Reaktionsprodukten im Blut der Schwangeren widerspiegeln. Diese Hypothese wird in der Literatur durch verschiedene Arbeiten untermauert (Schmidt et al. 2008).

Insbesondere äußert sich die von uns in den Fokus gestellte späte Form der PE im Vorhandensein von fast ausschließlich mütterlichen Symptomen (Valensise et al. 2008). Wir sahen uns daher in der Suche nach einem geeigneten Screeningparameter nicht veranlasst, gerichtet nach fetalem Material zu suchen. Die Anwendung von Methoden der invasiven Diagnostik, wie z.B. das der Chorionzottenbiopsie, hoffen wir für ein effektives Screening auf PE vermeiden zu können, um eine risikoarme und ökonomisch effiziente Vorsorgepraxis zu gewährleisten.

Bei der PE handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung. Für eine hochspezifische Einschätzung einer Risikoschwangerschaft ist zuzüglich zur Labordiagnostik die dopplersonografische Blutflussanalyse der uterinen Arterien als Screeningwerkzeug zu berücksichtigen. Allerdings erfordert die Validität der Doppler-Messwerte eine solide Erfahrung des Untersuchers und eine fortschrittliche Gerätschaft; Ansprüche, die nicht in jeder Klinik zu verwirklichen sind.

Die Entdeckung eines simplen, präzisen Blutparameters, der auch für sich alleine genommen einen prädiktiven Stellenwert einnimmt, wäre daher von enormem Nutzen. In Kombination mit anderen bereits bewährten Screening-Methoden könnte ein solcher Biomarker die Risikoeinschätzung für die Entwicklung einer PE in einem solchen Maße verbessern, dass eine gegebenenfalls überflüssige Verunsicherung der Patientinnen aufgrund hoher Falsch-Positiv-Raten kaum noch gefürchtet werden müsste.

Der zuverlässigen Vorhersage von PE im ersten Trimenon würde eine sinnvolle Konsequenz folgen: Frauen mit einem erhöhten Risiko profitieren von einer prophylaktischen oralen Einnahme von 100mg ASS pro Tag, wenn sie vor der 16. SSW begonnen

wird. Eine ausschlaggebende Risikoreduktion gilt allerdings nur für die Early-Onset PE (Roberge et al. 2012). Bei positivem Screeningergebnis könnten neben einer ASS-Therapie engmaschige Kontrolluntersuchungen im Rahmen von speziellen Sprechstunden für Risikopatientinnen initiiert werden. Mittels körperlicher Untersuchung, Dopplersonographie und klinisch-chemischen Laborparametern (unter anderem Hämoglobin, Hämatokrit, Bilirubin, Thrombozyten, GOT und GPT, PIGF, sFlt-1/PIGF-Quotient, Eiweiß im Urin) könnte die Schwangerschaft gezielt auf PE-typische Merkmale überwacht werden. Eine Late-Onset PE kann durch eine ASS-Prophylaxe nicht verhindert werden. Ein geeignetes Screeningverfahren käme ihr dennoch zugute, um bei Feststellung einer Hochrisikoschwangerschaft mit einer spezifischen Betreuung reagieren zu können. Diese ist maßgebend für die frühestmögliche Erkennung klinischer Zeichen der Erkrankung und dem Einsatz angemessener therapeutischer Maßnahmen, wie der Verabreichung von Antihypertensiva und der zügigen Geburtseinleitung, die das perinatale Outcome entscheidend verbessern und Langzeitschäden minimieren könnten (Langenveld et al. 2011).

Die Möglichkeiten zur besseren Schwangerenversorgung durch frühzeitige Risikofeststellung sollten Motivation genug sein, die Forschung nach geeigneten Serummarkern für die Erkennung des Risikos einer PE zu allen Zeitpunkten voranzutreiben.

5 Zusammenfassung

Die Präeklampsie (PE) ist eine Multisystemerkrankung in der Schwangerschaft. Sie ist definiert als das Neuauftreten von Hypertonie und Proteinurie nach der 20. Schwangerschaftswoche. Man unterscheidet eine frühe ($< 34.$ SSW) von einer späten ($\geq 34.$ SSW) PE.

Trotz der vermeintlich einfachen Definition präsentiert sich die Erkrankung vielgestaltig. Die Klinik ist variabel und häufig gekennzeichnet durch atypische Verläufe. Die Diagnosestellung, sowie die Einschätzung der notwendigen therapeutischen Maßnahmen sind nicht immer einfach und Komplikationen, wie eine frühzeitige Entbindung oder ein Fortschreiten der Symptomatik mit schwerem Verlauf (HELLP-Syndrom, Eklampsie), lassen sich oft nicht verlässlich vorhersagen.

Je früher das Risiko für die Entwicklung einer PE erkannt wird, desto mehr Möglichkeiten zur positiven Beeinflussung des mütterlichen und kindlichen Outcomes eröffnen sich. So hängt beispielsweise der Erfolg einer medikamentösen Prophylaxe mit niedrig dosiertem Aspirin ganz entscheidend vom Zeitpunkt des Einnahmebeginns ab. Eine frühe und genaue Vorhersage mittels möglichst simpler Screeningverfahren ist wünschenswert. Zur Prädiktion im ersten Trimenon wird derzeit die Kombination aus Anamnese, physikalischen (uteriner Doppler, Blutdruckmessung) und biochemischen (Serummarker wie Plazental Growth Faktor (PIGF) und Pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) Messungen propagiert. Jedoch ist eine endgültige Sicherheit bei Screening-positivem Resultat vor allem für die späte PE nicht gegeben.

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Rolle von neuen Serummarkern für die Vorhersage von PE im ersten Schwangerschaftsdrittel. Ziel war es, weit vor Symptombeginn einen für die frühe und späte PE möglichst gleichermaßen bedeutungsvollen Prädiktionsmarker zu finden. Im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie untersuchten wir die Biomarker Procalcitonin, Midregionales Pro-Atriales natriuretisches Peptid und Copeptin im mütterlichen Serum mithilfe eines in der Labordiagnostik routinemäßig eingesetzten vollautomatischen Analysegerätes (BRAHMS Kryptor compact PLUS).

Unsere Auswertungen ergaben bei den im Verlauf der Schwangerschaft an PE erkrankten Patientinnen erhöhte, nicht signifikante MoM-Werte für alle drei Marker.

Auffällig in der PE-Gruppe war aber eine signifikante Assoziation von Copeptin mit den bereits etablierten Parametern PAPP-A und PIGF. Die Frage nach der Kausalität des Zusammenhangs sollte Gegenstand nachfolgender Studien werden.

6 Literaturverzeichnis

- 1 ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. (2002): ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet. Gynecol.* 99, 159-167.
- 2 Akolekar, R., Syngelaki, A., Poon, L., Wright, D., Nicolaides, K.H. (2013): Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal. Diagn. Ther.* 33, 8-15.
- 3 Akolekar, R., Syngelaki, A., Sarquis, R., Zvanca, M., Nicolaides, K.H. (2011): Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat. Diagn.* 31, 66-74.
- 4 Allen, V.M., Wilson, R.D., Cheung, A., Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), Reproductive Endocrinology Infertility Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). (2006): Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 28, 220-250.
- 5 Bachmann, L.M., Khan, K.S., Ogah, J., Owen, P. (2003): Multivariable analysis of tests for the diagnosis of intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 21, 370-374.
- 6 Barker, D.J. (1997): The long-term outcome of retarded fetal growth. *Clin. Obstet. Gynecol.* 40, 853-863.
- 7 Baumann, M.U., Bersinger, N.A., Mohaupt, M.G., Raio, L., Gerber, S., Surbek, D.V. (2008): First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 199, 266.e1-266.e6.
- 8 Beinder, E. (2011): Preeklampsie. *Gynécologie suisse egone basics.* 05, 22.02.2011-10.

- 9 Bellamy, L., Casas, J.P., Hingorani, A.D., Williams, D.J. (2007): Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 335, 974.
- 10 Benedetto, C., Marozio, L., Tavella, A.M., Salton, L., Grivon, S., Di Giampaolo, F. (2010): Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1205, 106-117.
- 11 Borzychowski, A.M., Sargent, I.L., Redman, C.W. (2006): Inflammation and pre-eclampsia. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* 11, 309-316.
- 12 Bosio, P.M., McKenna, P.J., Conroy, R., O'Herlihy, C. (1999): Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 94, 978-984.
- 13 BRAHMS GmbH. (2013): Brahms Kryptor Gebrauchsanweisung. Hennigsdorf: Thermo Fisher Scientific Inc.;s. bes. S. 6-6.
- 14 BRAHMS GmbH. (2011): Brahms Kryptor Compact Plus Handbuch Version: 2. 2. Hennigsdorf: Thermo Fisher Scientific Inc.;s. bes. S. 164-164.
- 15 Brosens, I.A., Robertson, W.B., Dixon, H.G. (1972): The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet. Gynecol. Annu.* 1, 177-191.
- 16 Brown, M.A., Buddle, M.L., Farrell, T., Davis, G., Jones, M. (1998): Randomised trial of management of hypertensive pregnancies by Korotkoff phase IV or phase V. *Lancet.* 352, 777-781.
- 17 Brown, M.A., Lindheimer, M.D., de Swiet, M., Van Assche, A., Moutquin, J.M. (2001): The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens. Pregnancy.* 20, IX-XIV.
- 18 Bujold, E., Roberge, S., Lacasse, Y., Bureau, M., Audibert, F., Marcoux, S., Forest, J.C., Giguere, Y. (2010): Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 116, 402-414.

- 19 Burton, G.J., Woods, A.W., Jauniaux, E., Kingdom, J.C. (2009): Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for utero-placental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 30, 473-482.
- 20 Can, M., Sancar, E., Harma, M., Guven, B., Mungan, G., Acikgoz, S. (2011): Inflammatory markers in preeclamptic patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 49, 1469-1472.
- 21 Carmeliet, P., Jain, R.K. (2011): Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 473, 298-307.
- 22 Carr, D.B., Newton, K.M., Utzschneider, K.M., Tong, J., Gerchman, F., Kahn, S.E., Easterling, T.R., Heckbert, S.R. (2009): Preeclampsia and risk of developing subsequent diabetes. *Hypertens. Pregnancy*. 28, 435-447.
- 23 Chappell, L.C., Duckworth, S., Seed, P.T., Griffin, M., Myers, J., Mackillop, L., Simpson, N., Waugh, J., Anumba, D., Kenny, L.C., Redman, C.W., Shennan, A.H. (2013): Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*. 128, 2121-2131.
- 24 Chikanza, I.C., Petrou, P., Chrousos, G. (2000): Perturbations of arginine vasopressin secretion during inflammatory stress. Pathophysiologic implications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 917, 825-834.
- 25 Christians, J.K., Gruslin, A. (2010): Altered levels of insulin-like growth factor binding protein proteases in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat. Diagn.* 30, 815-820.
- 26 Crossen, J.S., Morris, R.K., ter Riet, G., Mol, B.W., van der Post, J.A., Coomarasamy, A., Zwinderman, A.H., Robson, S.C., Bindels, P.J., Kleijnen, J., Khan, K.S. (2008): Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 178, 701-711.
- 27 Crispi, F., Llurba, E., Dominguez, C., Martin-Gallan, P., Cabero, L., Gratacos, E. (2008): Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early-

versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 31, 303-309.

- 28 Dandona, P., Nix, D., Wilson, M.F., Aljada, A., Love, J., Assicot, M., Bohuon, C. (1994): Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79, 1605-1608.
- 29 De Paco, C., Kametas, N., Rencoret, G., Strobl, I., Nicolaides, K.H. (2008): Maternal cardiac output between 11 and 13 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia and small for gestational age. *Obstet. Gynecol.* 111, 292-300.
- 30 Dekker, G. (2002): The partner's role in the etiology of preeclampsia. *J. Reprod. Immunol.* 57, 203-215.
- 31 Dekker, G.A., Sibai, B.M. (1998): Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 179, 1359-1375.
- 32 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). (2013): Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. AWMF-Leitlinien-Register. Nr. 015/018,
- 33 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). (2012): Standards in der Perinatalmedizin- Dopplersonographie in der Schwangerschaft. AWMF-Leitlinien-Register. Nr. 015/019,
- 34 Duckitt, K., Harrington, D. (2005): Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 330, 565.
- 35 Duley, L. (2009): The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin. Perinatol.* 33, 130-137.
- 36 Duley, L. (1992): Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 99, 547-553.
- 37 Duley, L., Gulmezoglu, A.M., Henderson-Smart, D.J. (2003): Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2), CD000025.

- 38 Easterling, T.R., Benedetti, T.J., Schmucker, B.C., Millard, S.P. (1990): Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet. Gynecol.* 76, 1061-1069.
- 39 Einarsson, J.I., Sangi-Haghpeykar, H., Gardner, M.O. (2003): Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 188, 1241-1243.
- 40 Erez, O., Romero, R., Espinoza, J., Fu, W., Todem, D., Kusanovic, J.P., Gotsch, F., Edwin, S., Nien, J.K., Chaiworapongsa, T., Mittal, P., Mazaki-Tovi, S., Than, N.G., Gomez, R., Hassan, S.S. (2008): The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 21, 279-287.
- 41 Espiner, E.A., Richards, A.M., Yandle, T.G., Nicholls, M.G. (1995): Natriuretic hormones. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 24, 481-509.
- 42 Ferrara, N., Gerber, H.P., LeCouter, J. (2003): The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med.* 9, 669-676.
- 43 Fisher, S.J. (2004): The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2, 53.
- 44 Foda, A.A., Abdel Aal, I.A. (2012): Maternal and neonatal copeptin levels at cesarean section and vaginal delivery. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 165, 215-218.
- 45 Forster, A., Schauf, B. (2013): Möglichkeiten der Früherkennung und Prävention der Präeklampsie. *gynäkol. prax.* 37, 421-430.
- 46 Gegenhuber, A., Struck, J., Poelz, W., Pacher, R., Morgenthaler, N.G., Bergmann, A., Haltmayer, M., Mueller, T. (2006): Midregional pro-A-type natriuretic peptide measurements for diagnosis of acute destabilized heart failure in short-of-breath patients: comparison with B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP. *Clin. Chem.* 52, 827-831.

- 47 Gilbert, J.S., Ryan, M.J., LaMarca, B.B., Sedeek, M., Murphy, S.R., Granger, J.P. (2008): Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 294, H541-50.
- 48 Haddad, B., Sibai, B.M. (2009): Expectant management in pregnancies with severe pre-eclampsia. *Semin. Perinatol.* 33, 143-151.
- 49 Hatjis, C.G., Greulich, J.P., Kofinas, A.D., Stroud, A., Hashimoto, K., Rose, J.C. (1989): Atrial natriuretic factor maternal and fetal concentrations in severe preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161, 1015-1019.
- 50 Herse, F., Dechend, R., Harsem, N.K., Wallukat, G., Janke, J., Qadri, F., Hering, L., Muller, D.N., Luft, F.C., Staff, A.C. (2007): Dysregulation of the circulating and tissue-based renin-angiotensin system in preeclampsia. *Hypertension.* 49, 604-611.
- 51 Herzum, I., Renz, H. (2008): Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr. Med. Chem.* 15, 581-587.
- 52 Higgins, J.R., de Swiet, M. (2001): Blood-pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet.* 357, 131-135.
- 53 Huppertz, B. (2011): Placental pathology in pregnancy complications. *Thromb. Res.* 127 Suppl 3, S96-9.
- 54 Huppertz, B. (2008): Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension.* 51, 970-975.
- 55 Huppertz, B., Kingdom, J.C. (2004): Apoptosis in the trophoblast--role of apoptosis in placental morphogenesis. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 11, 353-362.
- 56 Huppertz, B., Schneider, H. (2012): Implantationsstörungen, Präeklampsie und intrauterine Wachstumsrestriktion. *Gynäkologe.* 45, 514-519.
- 57 Irani, R.A., Xia, Y. (2008): The functional role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. *Placenta.* 29, 763-771.

- 58 Irwin, J.C., Suen, L.F., Martina, N.A., Mark, S.P., Giudice, L.C. (1999): Role of the IGF system in trophoblast invasion and pre-eclampsia. *Hum. Reprod.* 14 Suppl 2, 90-96.
- 59 Katan, M., Muller, B., Christ-Crain, M. (2008): Copeptin: a new and promising diagnostic and prognostic marker. *Crit. Care.* 12, 117.
- 60 Kelemen, K., Paldi, A., Tinneberg, H., Torok, A., Szekeres-Bartho, J. (1998): Early recognition of pregnancy by the maternal immune system. *Am. J. Reprod. Immunol.* 39, 351-355.
- 61 Khalil, A., Maiz, N., Garcia-Mandujano, R., ElKhouli, M., Nicolaides, K.H. (2014): Longitudinal changes in maternal corin and midregional proatrial natriuretic peptide in women at risk of preeclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*
- 62 Khan, K.S., Wojdyla, D., Say, L., Gulmezoglu, A.M., Van Look, P.F. (2006): WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 367, 1066-1074.
- 63 Knight, M., Redman, C.W., Linton, E.A., Sargent, I.L. (1998): Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 105, 632-640.
- 64 Kniss, D.A., Shubert, P.J., Zimmerman, P.D., Landon, M.B., Gabbe, S.G. (1994): Insulinlike growth factors. Their regulation of glucose and amino acid transport in placental trophoblasts isolated from first-trimester chorionic villi. *J. Reprod. Med.* 39, 249-256.
- 65 Kucukgoz Gulec, U., Tuncay Ozgunen, F., Baris Guzel, A., Buyukkurt, S., Seydaoglu, G., Ferhat Urunsak, I., Cuneyt Evruke, I. (2012): An analysis of C-reactive protein, procalcitonin, and D-dimer in pre-eclamptic patients. *Am. J. Reprod. Immunol.* 68, 331-337.
- 66 Kusanovic, J.P., Romero, R., Chaiworapongsa, T., Erez, O., Mittal, P., Vaisbuch, E., Mazaki-Tovi, S., Gotsch, F., Edwin, S.S., Gomez, R., Yeo, L., Conde-Agudelo, A., Hassan, S.S. (2009): A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy

and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 22, 1021-1038.

- 67 Lai, J., Garcia-Tizon Larroca, S., Peeva, G., Poon, L.C., Wright, D., Nicolaides, K.H. (2014): Competing risks model in screening for preeclampsia by serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 30-33 weeks' gestation. *Fetal. Diagn. Ther.* 35, 240-248.
- 68 Lai, J., Poon, L.C., Bakalis, S., Chiriac, R., Nicolaides, K.H. (2013): Systolic, diastolic and mean arterial pressure at 30-33 weeks in the prediction of preeclampsia. *Fetal. Diagn. Ther.* 33, 173-181.
- 69 Lam, C., Lim, K.H., Karumanchi, S.A. (2005): Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 46, 1077-1085.
- 70 Langenveld, J., Broekhuijsen, K., van Baaren, G.J., van Pampus, M.G., van Kaam, A.H., Groen, H., Porath, M., Oudijk, M.A., Bloemenkamp, K.W., Groot, C.J., van Beek, E., van Huizen, M.E., Oosterbaan, H.P., Willekes, C., Wijnen-Duvekot, E.J., Franssen, M.T., Perquin, D.A., Sporken, J.M., Woiski, M.D., Bremer, H.A., Papatsonis, D.N., Brons, J.T., Kaplan, M., Nij Bijvanck, B.W., Mol, B.W., HYPITAT-II study group. (2011): Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia between 34 and 37 weeks' gestation (HYPITAT-II): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 11, 50-2393-11-50.
- 71 Levine, R.J., Maynard, S.E., Qian, C., Lim, K.H., England, L.J., Yu, K.F., Schisterman, E.F., Thadhani, R., Sachs, B.P., Epstein, F.H., Sibai, B.M., Sukhatme, V.P., Karumanchi, S.A. (2004): Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 350, 672-683.
- 72 Levine, R.J., Vatten, L.J., Horowitz, G.L., Qian, C., Romundstad, P.R., Yu, K.F., Hollenberg, A.N., Hellevik, A.I., Asvold, B.O., Karumanchi, S.A. (2009): Preeclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1, and the risk of reduced thyroid function: nested case-control and population based study. *BMJ*. 339, b4336.
- 73 Lo, J.O., Mission, J.F., Caughey, A.B. (2013): Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 25, 124-132.

- 74 Mac Gabhann, F., Popel, A.S. (2004): Model of competitive binding of vascular endothelial growth factor and placental growth factor to VEGF receptors on endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 286, H153-64.
- 75 Martin, A.M., Bindra, R., Curcio, P., Cicero, S., Nicolaides, K.H. (2001): Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 18, 583-586.
- 76 Mayhew, T.M. (2002): Fetoplacental angiogenesis during gestation is biphasic, longitudinal and occurs by proliferation and remodelling of vascular endothelial cells. *Placenta.* 23, 742-750.
- 77 Maynard, S.E., Min, J.Y., Merchan, J., Lim, K.H., Li, J., Mondal, S., Libermann, T.A., Morgan, J.P., Sellke, F.W., Stillman, I.E., Epstein, F.H., Sukhatme, V.P., Karumanchi, S.A. (2003): Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.* 111, 649-658.
- 78 Mikat, B., Gellhaus, A., Wagner, N., Birdir, C., Kimmig, R., Koninger, A. (2012): Early detection of maternal risk for preeclampsia. *ISRN Obstet. Gynecol.* 2012, 172808.
- 79 Minegishi, T., Nakamura, M., Abe, K., Tano, M., Andoh, A., Yoshida, M., Takagi, T., Nishikimi, T., Kojima, M., Kangawa, K. (1999): Adrenomedullin and atrial natriuretic peptide concentrations in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Mol. Hum. Reprod.* 5, 767-770.
- 80 Montagnana, M., Lippi, G., Albiero, A., Scevarolli, S., Salvagno, G.L., Franchi, M., Guidi, G.C. (2008): Procalcitonin values in preeclamptic women are related to severity of disease. *Clin. Chem. Lab. Med.* 46, 1050-1051.
- 81 Morgenthaler, N.G., Struck, J., Jochberger, S., Dunser, M.W. (2008): Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol. Metab.* 19, 43-49.
- 82 Mutze, S., Rudnik-Schoneborn, S., Zerres, K., Rath, W. (2008): Genes and the preeclampsia syndrome. *J. Perinat. Med.* 36, 38-58.
- 83 Myatt, L. (2002): Role of placenta in preeclampsia. *Endocrine.* 19, 103-111.

- 84 Ness, R.B., Sibai, B.M. (2006): Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 195, 40-49.
- 85 NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). (2011): Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE clinical guideline.
- 86 Nicolaides, K.H. (2011): Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat. Diagn.* 31, 7-15.
- 87 Nicolaides, K.H. (2011): Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal. Diagn. Ther.* 29, 183-196.
- 88 Nucci, M., Poon, L.C., Demirdjian, G., Darbouret, B., Nicolaides, K.H. (2014): Maternal serum placental growth factor isoforms 1 and 2 at 11-13, 20-24 and 30-34 weeks' gestation in late-onset pre-eclampsia and small for gestational age neonates. *Fetal. Diagn. Ther.* 35, 249-257.
- 89 Papageorgiou, A.T., Yu, C.K., Bindra, R., Pandis, G., Nicolaides, K.H., Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. (2001): Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 18, 441-449.
- 90 Park, F.J., Leung, C.H., Poon, L.C., Williams, P.F., Rothwell, S.J., Hyett, J.A. (2013): Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 53, 532-539.
- 91 Park, H.J., Kim, S.H., Jung, Y.W., Shim, S.S., Kim, J.Y., Cho, Y.K., Farina, A., Zanello, M., Lee, K.J., Cha, D.H. (2014): Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 14, 35-2393-14-35.
- 92 Pilalis, A., Souka, A.P., Antsaklis, P., Daskalakis, G., Papantoniou, N., Mesogitis, S., Antsaklis, A. (2007): Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 29, 135-140.

- 93 Plasencia, W., Maiz, N., Bonino, S., Kaihura, C., Nicolaides, K.H. (2007): Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 30, 742-749.
- 94 Poon, L.C., Kametas, N.A., Valencia, C., Chelemen, T., Nicolaides, K.H. (2011): Hypertensive disorders in pregnancy: screening by systolic diastolic and mean arterial pressure at 11-13 weeks. *Hypertens. Pregnancy.* 30, 93-107.
- 95 Poon, L.C., Maiz, N., Valencia, C., Plasencia, W., Nicolaides, K.H. (2009): First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 33, 23-33.
- 96 Poon, L.C., Staboulidou, I., Maiz, N., Plasencia, W., Nicolaides, K.H. (2009): Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 34, 142-148.
- 97 Poulsen, H., Sjoberg, N.O., Stjernquist, M., Zia, E. (1994): Atrial natriuretic peptide antagonizes the contractile effect of angiotensin II in the human uterine artery. *Hum. Reprod.* 9, 1939-1943.
- 98 Rafik Hamad, R., Larsson, A., Pernow, J., Bremme, K., Eriksson, M.J. (2009): Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. *J. Hypertens.* 27, 2257-2264.
- 99 Rath, W. (2010): Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. In: Anonymous (Eds.) 2. Ed. S. 379-393. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG
- 100 Redman, C.W. (2011): Preeclampsia: a multi-stress disorder. *Rev. Med. Interne.* 32 Suppl 1, S41-4.
- 101 Redman, C.W., Sargent, I.L. (2010): Immunology of pre-eclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol.* 63, 534-543.
- 102 Redman, C.W., Sargent, I.L. (2005): Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 308, 1592-1594.
- 103 Redman, C.W., Sargent, I.L. (2000): Placental debris, oxidative stress and pre-eclampsia. *Placenta.* 21, 597-602.

- 104 Roberge, S., Nicolaides, K.H., Demers, S., Villa, P., Bujold, E. (2013): Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 41, 491-499.
- 105 Roberge, S., Villa, P., Nicolaides, K., Giguere, Y., Vainio, M., Bakthi, A., Ebrashy, A., Bujold, E. (2012): Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal. Diagn. Ther.* 31, 141-146.
- 106 Roberts, J.M., Hubel, C.A. (2004): Oxidative stress in preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 190, 1177-1178.
- 107 Roberts, J.M., Redman, C.W. (1993): Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet.* 341, 1447-1451.
- 108 Robertson, W.B., Brosens, I., Dixon, H.G. (1967): The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *J. Pathol. Bacteriol.* 93, 581-592.
- 109 Rodie, V.A., Freeman, D.J., Sattar, N., Greer, I.A. (2004): Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis.* 175, 189-202.
- 110 Sadler, T.W. (2008): *Medizinische Embryologie.* 11. . Stuttgart: Thieme; s. bes. S. 530.
- 111 Saleem, U., Khaleghi, M., Morgenthaler, N.G., Bergmann, A., Struck, J., Mosley, T.H., Jr, Kullo, I.J. (2009): Plasma carboxy-terminal proasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 2558-2564.
- 112 Sallout, B., Walker, M. (2003): The fetal origin of adult diseases. *J. Obstet. Gynaecol.* 23, 555-560.
- 113 Santillan, M.K., Santillan, D.A., Scroggins, S.M., Min, J.Y., Sandgren, J.A., Pearson, N.A., Leslie, K.K., Hunter, S.K., Zamba, G.K., Gibson-Corley, K.N., Grobe, J.L. (2014): Vasopressin in Preeclampsia: A Novel Very Early Human Pregnancy Biomarker and Clinically Relevant Mouse Model. *Hypertension.*

- 114 Santillan, M.K., Santillan, D.A., Scroggins, S.M., Min, J.Y., Sandgren, J.A., Pearson, N.A., Leslie, K.K., Hunter, S.K., Zamba, G.K., Gibson-Corley, K.N., Grobe, J.L. (2014): Vasopressin in Preeclampsia: A Novel Very Early Human Pregnancy Biomarker and Clinically Relevant Mouse Model. *Hypertension*.
- 115 Schmidt, M., Dogan, C., Birdir, C., Kuhn, U., Gellhaus, A., Kimmig, R., Kasimir-Bauer, S. (2009): Placental growth factor: a predictive marker for preeclampsia? *Gynakol. Geburtshilfliche. Rundsch.* 49, 94-99.
- 116 Schmidt, M., Hoffmann, B., Beelen, D., Gellhaus, A., Winterhager, E., Kimmig, R., Kasimir-Bauer, S. (2008): Detection of circulating trophoblast particles in peripheral maternal blood in preeclampsia complicated pregnancies. *Hypertens. Pregnancy.* 27, 131-142.
- 117 Schneider, H.G., Lam, Q.T. (2007): Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology.* 39, 383-390.
- 118 Shennan, A., Gupta, M., Halligan, A., Taylor, D.J., de Swiet, M. (1996): Lack of reproducibility in pregnancy of Korotkoff phase IV as measured by mercury sphygmomanometry. *Lancet.* 347, 139-142.
- 119 Sibai, B., Dekker, G., Kupferminc, M. (2005): Pre-eclampsia. *Lancet.* 365, 785-799.
- 120 Spencer, K., Cowans, N.J., Nicolaides, K.H. (2008): Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat. Diagn.* 28, 7-10.
- 121 Spencer, K., Souter, V., Tul, N., Snijders, R., Nicolaides, K.H. (1999): A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 13, 231-237.
- 122 Spencer-Jones, J. (2005): Make every mother and child count. *S. Afr. Med. J.* 95, 382, 384.

- 123 Stepan, H., Unversucht, A., Wessel, N., Faber, R. (2007): Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension*. 49, 818-824.
- 124 Sugulle, M., Herse, F., Hering, L., Mockel, M., Dechend, R., Staff, A.C. (2012): Cardiovascular biomarker midregional proatrial natriuretic peptide during and after preeclamptic pregnancies. *Hypertension*. 59, 395-401.
- 125 Tayyar, A., Garcia-Tizon Larroca, S., Poon, L.C., Wright, D., Nicolaides, K.H. (2014): Competing risk model in screening for preeclampsia by mean arterial pressure and uterine artery pulsatility index at 30-33 weeks' gestation. *Fetal. Diagn. Ther.* 36, 18-27.
- 126 Thadhani, R., Kisner, T., Hagmann, H., Bossung, V., Noack, S., Schaarschmidt, W., Jank, A., Kribs, A., Cornely, O.A., Kreyssig, C., Hemphill, L., Rigby, A.C., Khedkar, S., Lindner, T.H., Mallmann, P., Stepan, H., Karumanchi, S.A., Benzing, T. (2011): Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation*. 124, 940-950.
- 127 The Fetal Medicine Foundation. (2013): Risk calculator for Preeclampsia. <https://courses.fetalmedicine.com/calculator/pe?locale=en> .
- 128 The Fetal Medicine Foundation. (2008-2014): MoM calculator for PIGF at 11-13 weeks. <https://courses.fetalmedicine.com/calculator/plgf?locale=en> .
- 129 Tiihonen, K.M., Koobi, T., Vuolteenaho, O., Huhtala, H.S., Uotila, J.T. (2007): Natriuretic peptides and hemodynamics in preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 196, 328.e1-328.e7.
- 130 Torbe, A. (2007): Maternal plasma procalcitonin concentrations in pregnancy complicated by preterm premature rupture of membranes. *Mediators Inflamm.* 2007, 35782.
- 131 Trupin, L.S., Simon, L.P., Eskenazi, B. (1996): Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology*. 7, 240-244.

- 132 Valensise, H., Vasapollo, B., Gagliardi, G., Novelli, G.P. (2008): Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension*. 52, 873-880.
- 133 Verlohren, S., Galindo, A., Schlembach, D., Zeisler, H., Herraiz, I., Moertl, M.G., Pape, J., Dudenhausen, J.W., Denk, B., Stepan, H. (2010): An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 202, 161.e1-161.e11.
- 134 Verlohren, S., Herraiz, I., Lapaire, O., Schlembach, D., Moertl, M., Zeisler, H., Calda, P., Holzgreve, W., Galindo, A., Engels, T., Denk, B., Stepan, H. (2012): The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 206, 58.e1-58.e8.
- 135 Verlohren, S., Stepan, H., Dechend, R. (2012): Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin. Sci. (Lond)*. 122, 43-52.
- 136 Verlohren, S. (2013): Früherkennung der Präeklampsie. *Gynakol Geburtsmed Gynakol Endokrinol.* 9 (2), 126-141.
- 137 Verlohren, S. (2012): Experimentelle und klinische Aspekte der Pathophysiologie und Diagnostik der Präeklampsie. Dr. med. . Berlin: Medizinische Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin;s. bes. S. 1-57.
- 138 Vikse, B.E., Irgens, L.M., Leivestad, T., Skjaerven, R., Iversen, B.M. (2008): Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N. Engl. J. Med.* 359, 800-809.
- 139 von Dadelszen, P., Magee, L.A., Roberts, J.M. (2003): Subclassification of preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy*. 22, 143-148.
- 140 Wang, Y., Gu, Y., Zhang, Y., Lewis, D.F. (2004): Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 190, 817-824.

- 141 Ward, R.M. (1994): Pharmacologic enhancement of fetal lung maturation. *Clin. Perinatol.* 21, 523-542.
- 142 Wei, C.M., Heublein, D.M., Perrella, M.A., Lerman, A., Rodeheffer, R.J., McGregor, C.G., Edwards, W.D., Schaff, H.V., Burnett, J.C., Jr. (1993): Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation.* 88, 1004-1009.
- 143 Weidmann, P., Hasler, L., Gnadinger, M.P., Lang, R.E., Uehlinger, D.E., Shaw, S., Rascher, W., Reubi, F.C. (1986): Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. *J. Clin. Invest.* 77, 734-742.
- 144 Williams, D. (2003): Pregnancy: a stress test for life. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 15, 465-471.
- 145 Witthaut, R. (2004): Science review: natriuretic peptides in critical illness. *Crit. Care.* 8, 342-349.
- 146 Youssef, A., Righetti, F., Morano, D., Rizzo, N., Farina, A. (2011): Uterine artery Doppler and biochemical markers (PAPP-A, PIGF, sFlt-1, P-selectin, NGAL) at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of late (> 34 weeks) pre-eclampsia. *Prenat. Diagn.* 31, 1141-1146.
- 147 Yuan, L., Duan, Y., Cao, T. (2006): Echocardiographic study of cardiac morphological and functional changes before and after parturition in pregnancy-induced hypertension. *Echocardiography.* 23, 177-182.
- 148 Zeisler H., Llurba E., Chantraine F., Vatish M., Staff AC., Sennström M., Olovsson M, Brennecke SP., Stepan H., Allegranza D., Dilba P., Schoedl M., Hund M., Verlohren S. (2016): Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 374, 13-22.
- 149 Zhou, Y., Bellingard, V., Feng, K.T., McMaster, M., Fisher, S.J. (2003): Human cytotrophoblasts promote endothelial survival and vascular remodeling through secretion of Ang2, PIGF, and VEGF-C. *Dev. Biol.* 263, 114-125.
- 150 Zhou, Y., Damsky, C.H., Fisher, S.J. (1997): Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. *One*

cause of defective endovascular invasion in this syndrome? J. Clin. Invest. 99, 2152-2164.

- 151 Zulfikaroglu, E., Islimye, M., Tonguc, E.A., Payasli, A., Isman, F., Var, T., Danisman, N. (2011): Circulating levels of copeptin, a novel biomarker in pre-eclampsia. J. Obstet. Gynaecol. Res. 37, 1198-1202.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

Aa.	Arteriae
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ASS	Aspirin
AVP	Arginin-Vasopressin
BMI	Body-Mass-Index
CRH	Corticotropin
CRL	Crown-Rump-Length
EO-PE	Early Onset-Präeklampsie
Flt-1	Fms-like Tyrosinkinase-1
FMF	Fetal Medicine Foundation
FPR	Falsch Positiv Rate
GH	Gestationshypertonie
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HELLP-Syndrom	Hämolyse (H), erhöhte Leberwerte (Elevated Liver Enzymes (EL)), Thrombozytopenie (Low Platelet Count (LP))
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IGF	Insulin Like Growth Factor
IGFBP-4	Insulin Like Growth Factor Bindig Protein-4
INF- γ	Interferon- γ
IUGR	Intrauterin Growth Restriction
IVF	In Vitro Fertilisation
KI	Konfidenzintervall
LO-PE	Late Onset-Präeklampsie
Lot	Chargennummer
MAP	Mean Arterial Pressure
MoM	Multiple Of The Median
MRproANP	Midregionales Pro-Atriales Natriureti-

MTHFR	sches Peptid
NK-Zelle	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
p.c.	Natürliche Killerzelle
PAPP-A	post conceptionem
PCT	Pregnancy Associated Plasma Protein A
PE	Procalcitonin
PI	Präeklampsie
PLGF	Pulsatilitätsindex
p.p.	Placental Growth Factor
RAAS	Post partum
Ref	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RI	Artikelnummer
RR	Resistenzindex
sFlt-1	Blutdruck („Riva Rocci“)
SIH	Soluble Fms-like Tyrosinkinase-1
SIRS	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SSL	Scheitel-Steiß-Länge
SSW	Schwangerschaftswoche
STBM	Syncytiotrophoblast microparticles
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VK	Variationskoeffizient
β -hCG	β -humanes Choriongonadotropin

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mögliche Symptome der Präeklampsie	10
Abbildung 2: Reihenfolge der Trophoblasten-Stadien	13
Abbildung 3: Hypothetisches Pathogenese-Schema der Präeklampsie	15
Abbildung 4: Fehlgestaltung der Spiralarterien	16
Abbildung 5: Schematische Darstellung der angiogenen Dysbalance	19
Abbildung 6: Modell: "Turning the Pyramid of Care"	27
Abbildung 7: Das Gerät Brahms Kryptor Compact Plus	36
Abbildung 8: Prinzip der TRACE-Technologie	37
Abbildung 9: Box-Whiskers-Plots für Copeptin in den Untersuchungsgruppen: Kontrollen, EO-PE, LO-PE	44
Abbildung 10: Box-Whiskers-Plots für MR-proANP in den Untersuchungsgruppen: Kontrollen, EO-PE, LO-PE	45
Abbildung 11: Box-Whiskers-Plots für PCT in den Untersuchungsgruppen: Kontrollen, EO-PE, LO-PE	46
Abbildung 12: Für alle drei Gruppen (Kontrollen, EO-PE, LO-PE) wurden ermittelt: Median, oberster und unterster Wert und Standardabweichung (SD) für die Rohwerte und adjustierten MoM-Werte von PAPP-A	47
Abbildung 13: Box-Whiskers-Plots für PIGF in den Untersuchungsgruppen: Kontrollen, EO-PE, LO-PE	47
Abbildung 14: Hypothetisches Schema zum zeitlichen Ablauf der Copeptin-Sekretion bei PE	54
Die nachfolgenden Tabellen beschreiben den Inhalt der verwendeten Brahms Kryptor Testkits, des Zubehörs (Kontrollen, Kalibratoren) und der Puffer und Lösungen.	

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anamnestische Risikofaktoren und relatives Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie	11
Tabelle 2: Detektionsrate für frühe, mittlere und späte Präeklampsie unter Einsatz ausgewählter Parameter bei Falsch-positiv Raten (FPR) von 5% und 10%	24
Tabelle 3: Übersicht über die Patientinnenanzahl in den jeweiligen Untersuchungsgruppen: EO-PE, LO-PE, Kontrollen	35
Tabelle 4: KRYPTOR; untere Nachweisgrenze und funktionelle Sensitivität der Analyten	38
Tabelle 5: KRYPTOR; Inkubationszeiten und Konzentrationsangaben der jeweiligen Analyte	39
Tabelle 6: Mütterliche Eigenschaften des Patientenkollektivs	42
Tabelle 7: Die signifikanten Prädiktoren für jeden Biomarker	43
Tabelle 8: Inhalt Testkit Brahms PCT Sensitive Kryptor	83
Tabelle 9: Inhalt Testkit Brahms MRproANP Kryptor	83
Tabelle 10: Inhalt Testkit Brahms Copeptin us Kryptor	84
Tabelle 11: Inhalt Testkit Brahms PIGF Kryptor	84
Tabelle 12: Inhalt Brahms PCT sensitive Kryptor Kalibrator	85
Tabelle 13: Inhalt Brahms MRproANP Kryptor Kalibrator	85
Tabelle 14: Inhalt Brahms Copeptin us Kryptor Kalibrator	85
Tabelle 15: Inhalt Brahms PIGF Kryptor Kalibrator	85
Tabelle 16: Inhalt Brahms PCT sensitive Kryptor Kontrolle	86
Tabelle 17: Inhalt Brahms MRproANP Kryptor Kontrolle	86
Tabelle 18: Inhalt Brahms Copeptin us Kryptor Kontrolle	87
Tabelle 19: Inhalt Brahms PIGF Kryptor Kontrolle	87
Tabelle 20: Inhalt Brahms Kryptor compact Plus Solution	88
Tabelle 21: Inhalt Brahms Kryptor compact Plus Buffer	88

TESTKIT BRAHMS PCT SENSITIVE KRYPTOR		
Bezeichnung	Beschaffenheit	Beschreibung
Kryptatkonjugat	lyophilisiert, gefriergetrocknet	Polyklonaler anti-Calcitonin-Antikörper Schaf konjugiert mit Europium-Kryptat, Puffer, Rinderalbumin, unspezifische Maus-Immunoglobuline, Kaliumflorid.
Diluent (4mL)	gebrauchsfertig	Humanserum, Kathon, EDTA
XL665-Konjugat	lyophilisiert, gefriergetrocknet	Monoklonaler anti-Katacalcin Antikörper Maus konjugiert mit XL665, Puffer, Rinderalbumin, unspezifische Maus-Immunoglobuline, Kaliumflorid.

Tabelle 8: Inhalt Testkit Brahms PCT Sensitive Kryptor (BRAHMS GmbH 2013).

TESTKIT BRAHMS MRproANP KRYPTOR		
Bezeichnung	Beschaffenheit	Beschreibung
Kryptatkonjugat	lyophilisiert, gefriergetrocknet	Monoklonaler anti-pro-ANP Ratten-Antikörper konjugiert mit Europium-Kryptat, Puffer, Rinderalbumin, Kaliumflorid.
Diluent (2mL)	gebrauchsfertig	Humanes Plasma, Kathon, EDTA
XL665-Konjugat	gebrauchsfertig	Polyklonaler anti-pro-ANP Schaf-Antikörper konjugiert mit XL665, Puffer, Rinderalbumin, Immunoglobulinen nicht-immunisierter Mäuse, Ratten, Schafe und Rinder, Kaliumflorid.

Tabelle 9: Inhalt Testkit Brahms MRproANP Kryptor (BRAHMS GmbH 2013).

TESTKIT BRAHMS COPEPTIN us KRYPTOR		
Bezeichnung	Beschaffenheit	Beschreibung
Kryptatkonjugat	lyophilisiert, gefriergetrocknet	Anti-CT pro AVP polyklonaler Antikörper Schaf konjugiert mit Lumi4®-Tb, Puffer, BSA, Mäuse-IgG, Rinder-IgG, Schaf-IgG, Trehalose, D-Mannitol.
Diluent (2mL)	gebrauchsfertig	Pferdeserum, Kathon, EDTA
XL-Konjugat (3,9mL)	gebrauchsfertig	Anti-CT pro AVP monoklonaler Antikörper Maus konjugiert mit Cy 5.5, Puffer, BSA, Mäuse-IgG, Rinder-IgG, Schaf-IgG

Tabelle 10: Inhalt Testkit Brahms Copeptin us Kryptor (BRAHMS GmbH 2013).

TESTKIT BRAHMS PIGF KRYPTOR		
Bezeichnung	Beschaffenheit	Beschreibung
K-Conjugate	lyophilisiert, gefriergetrocknet	Polyklonale humane anti-PIGF-Antikörper konjugiert mit Lumi4®-Tb, Puffer, Rinder-Albumin, Ratten-Immunoglobulinen, Ziegen-Immunoglobulinen, Trehalose, Mannitol
XL-Conjugate	gebrauchsfertig	Polyklonale humane anti-PIGF-Antikörper konjugiert mit Cyanin5.5, Puffer, Rinder-Albumin, Ratten-Immunoglobulinen, Ziegen-Immunoglobulinen, Kathon

Tabelle 11: Inhalt Testkit Brahms PIGF Kryptor (BRAHMS GmbH 2013).

KALIBRATOR BRAHMS PCT SENSITIVE KRYPTOR		
Bezeichnung	Beschaffenheit	Beschreibung
BRAHMS PCT sensitive Kryptor CAL	lyophilisiert, gefriergetrocknet	Rekombinantes PCT in defibrinierten Humanplasma

Tabelle 12: Inhalt Brahms PCT sensitive Kryptor Kalibrator (BRAHMS GmbH 2013).

KALIBRATOR BRAHMS MRproANP KRYPTOR		
Bezeichnung	Beschaffenheit	Beschreibung
BRAHMS MR-proANP Kryptor CAL	lyophilisiert, gefriergetrocknet	Synthetisches pro-ANP in Humanplasma

Tabelle 13: Inhalt Brahms MRproANP Kryptor Kalibrator (BRAHMS GmbH 2013).

KALIBRATOR BRAHMS COPEPTIN US KRYPTOR		
Bezeichnung	Beschaffenheit	Beschreibung
BRAHMS Copeptin Kryptor CAL	lyophilisiert, gefriergetrocknet	Pferdeserum, EDTA, vollständig, Copeptin

Tabelle 14: Inhalt Brahms Copeptin us Kryptor Kalibrator (BRAHMS GmbH 2013).

KALIBRATOR BRAHMS PIGF KRYPTOR		
Bezeichnung	Beschaffenheit	Beschreibung
BRAHMS PIGF Kryptor CAL (0,85mL)	lyophilisiert, gefriergetrocknet	Defibriniertes normales, wärmebehandeltes Humanplasma, rekombinantes humanes PIGF, Kathon

Tabelle 15: Inhalt Brahms PIGF Kryptor Kalibrator (BRAHMS GmbH 2013).

KONTROLLEN BRAHMS PCT SENSITIVE KRYPTOR		
Bezeichnung	Beschaffenheit	Beschreibung
BRAHMS PCT sensitive Kryptor Control 1	lyophilisiert, gefriergetrocknet	Rekombinantes PCT in defibriniertem Humanplasma
BRAHMS PCT sensitive Kryptor Control 2	lyophilisiert, gefriergetrocknet	Rekombinantes PCT in defibriniertem Humanplasma

Tabelle 16: Inhalt Brahms PCT sensitive Kryptor Kontrolle (BRAHMS GmbH 2013).

KONTROLLEN BRAHMS MRproANP KRYPTOR		
Bezeichnung	Beschaffenheit	Beschreibung
BRAHMS MR-proANP Kryptor Control 1	lyophilisiert, gefriergetrocknet	Synthetisches pro-ANP in Humanplasma
BRAHMS MR-proANP Kryptor Control 2	lyophilisiert, gefriergetrocknet	Synthetisches pro-ANP in Humanplasma

Tabelle 17: Inhalt Brahms MRproANP Kryptor Kontrolle (BRAHMS GmbH 2013).

KONTROLLEN BRAHMS COPEPTIN US KRYPTOR		
Bezeichnung	Beschaffenheit	Beschreibung
BRAHMS Copeptin us Kryptor Control 1	lyophilisiert, gefriergetrocknet	Pferdeserum, EDTA vollständig, Copeptin
BRAHMS Copeptin us Kryptor Control 1	lyophilisiert, gefriergetrocknet	Pferdeserum, EDTA vollständig, Copeptin

Tabelle 18: Inhalt Brahms Copeptin us Kryptor Kontrolle (BRAHMS GmbH 2013).

KONTROLLEN BRAHMS PIGF KRYPTOR		
Bezeichnung	Beschaffenheit	Beschreibung
BRAHMS PIGF Kryptor Kontrolle 1 (2mL)	lyophilisiert, gefriergetrocknet	Defibriniertes normales, wärmebehandeltes Humanplasma, rekombinantes humanes PIGF, Kathon
BRAHMS PIGF Kryptor Kontrolle 2 (2mL)	lyophilisiert, gefriergetrocknet	Defibriniertes normales, wärmebehandeltes Humanplasma, rekombinantes humanes PIGF, Kathon
BRAHMS PIGF Kryptor Kontrolle 3 (2mL)	lyophilisiert, gefriergetrocknet	Defibriniertes normales, wärmebehandeltes Humanplasma, rekombinantes humanes PIGF, Kathon

Tabelle 19: Inhalt Brahms PIGF Kryptor Kontrolle (BRAHMS GmbH 2013).

LÖSUNGEN BRAHMS KRYPTOR		
Bezeichnung	Beschaffenheit	Beschreibung
Kryptor compact Solution 1 (55mL)	gebrauchsfertig	Lösung enthält Konservierungsmittel
Kryptor compact Solution 2 (55mL)	gebrauchsfertig	Lösung enthält Kaliumfluorid
Kryptor compact Solution 3 (30mL)	gebrauchsfertig	Lösung enthält Natriumhydroxid und Natriumhypochlorid
Kryptor compact Solution 4 (50mL)	gebrauchsfertig	Lösung enthält Natriumhydroxid

Tabelle 20: Inhalt Brahms Kryptor compact Plus Solution (BRAHMS GmbH 2013).

PUFFER BRAHMS KRYPTOR		
Bezeichnung	Beschaffenheit	Beschreibung
Kryptor Buffer (65g)	Puder	Kaliumphosphat, Natriumphosphat und Natriumchlorid

Tabelle 21: Inhalt Brahms Kryptor compact Plus Buffer (BRAHMS GmbH 2013).

8 Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Dr. med. Cahit Birdir für die hervorragende Betreuung, seine Zuverlässigkeit, Hilfsbereitschaft und sein stets offenes Ohr. Die Zusammenarbeit war eine große Freude und bleibt in besonderer Erinnerung.

Bei Frau Privatdozentin Dr. med. Bahriye Aktas möchte ich mich ganz herzlich für Ihre Freundlichkeit, die wertvollen Anregungen und die mühevolle Arbeit des Korrekturlesens bedanken.

Großer Dank gilt dem gesamten Team des Forschungslabors unter der Leitung von Prof. Dr. Sabine Kasimir-Bauer, das mich so freundlich aufgenommen hat. Insbesondere gilt dieser Dank Herrn Jens Rasch für seine Geduld und Unterstützung bei der Laborarbeit.

Bei meiner Familie möchte ich mich zutiefst bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums und in meinem ganzen Leben. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Von Herzen dankbar bin ich ganz besonders meinem Stiefvater, der mir Mut und Motivation verlieh und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.